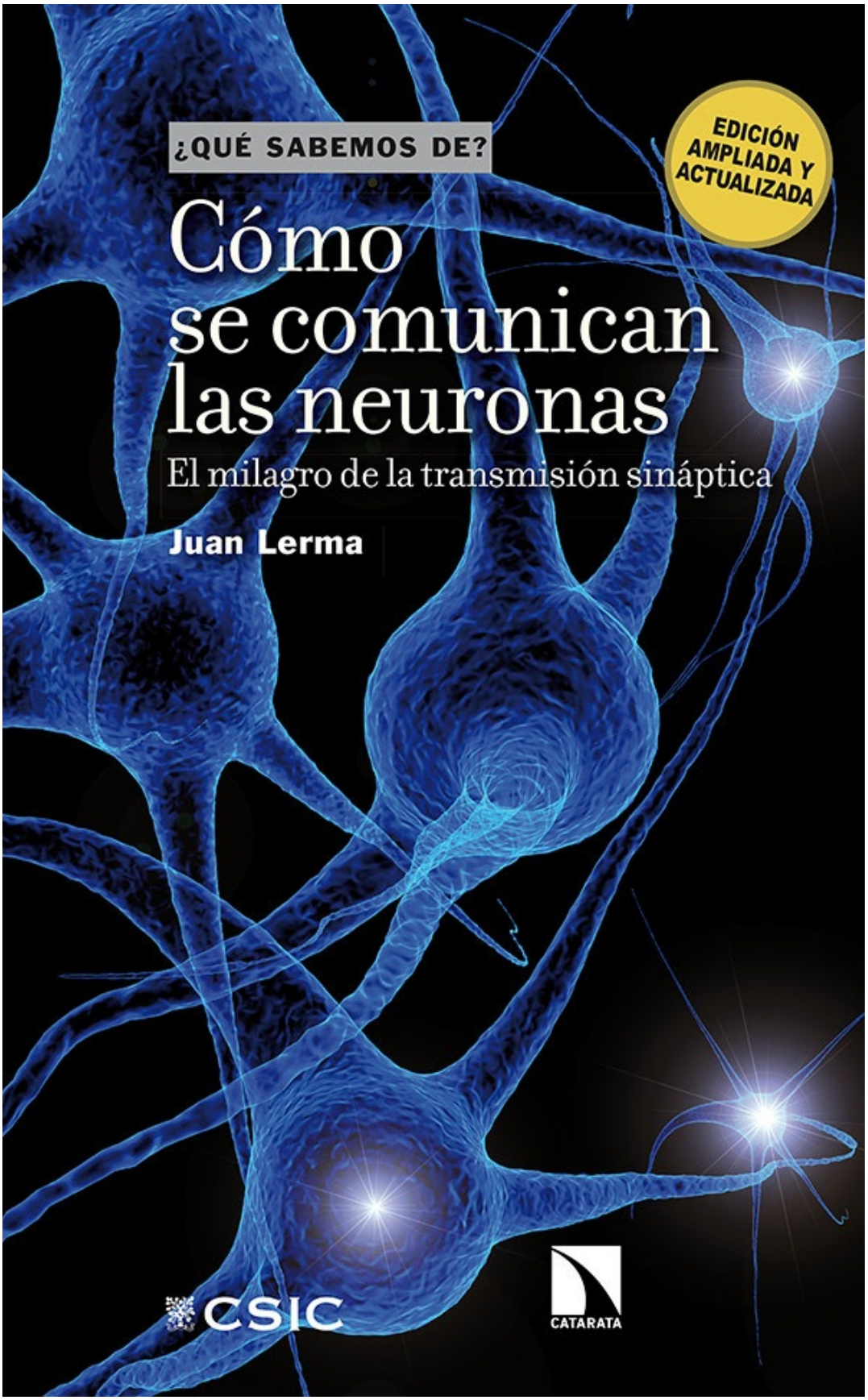
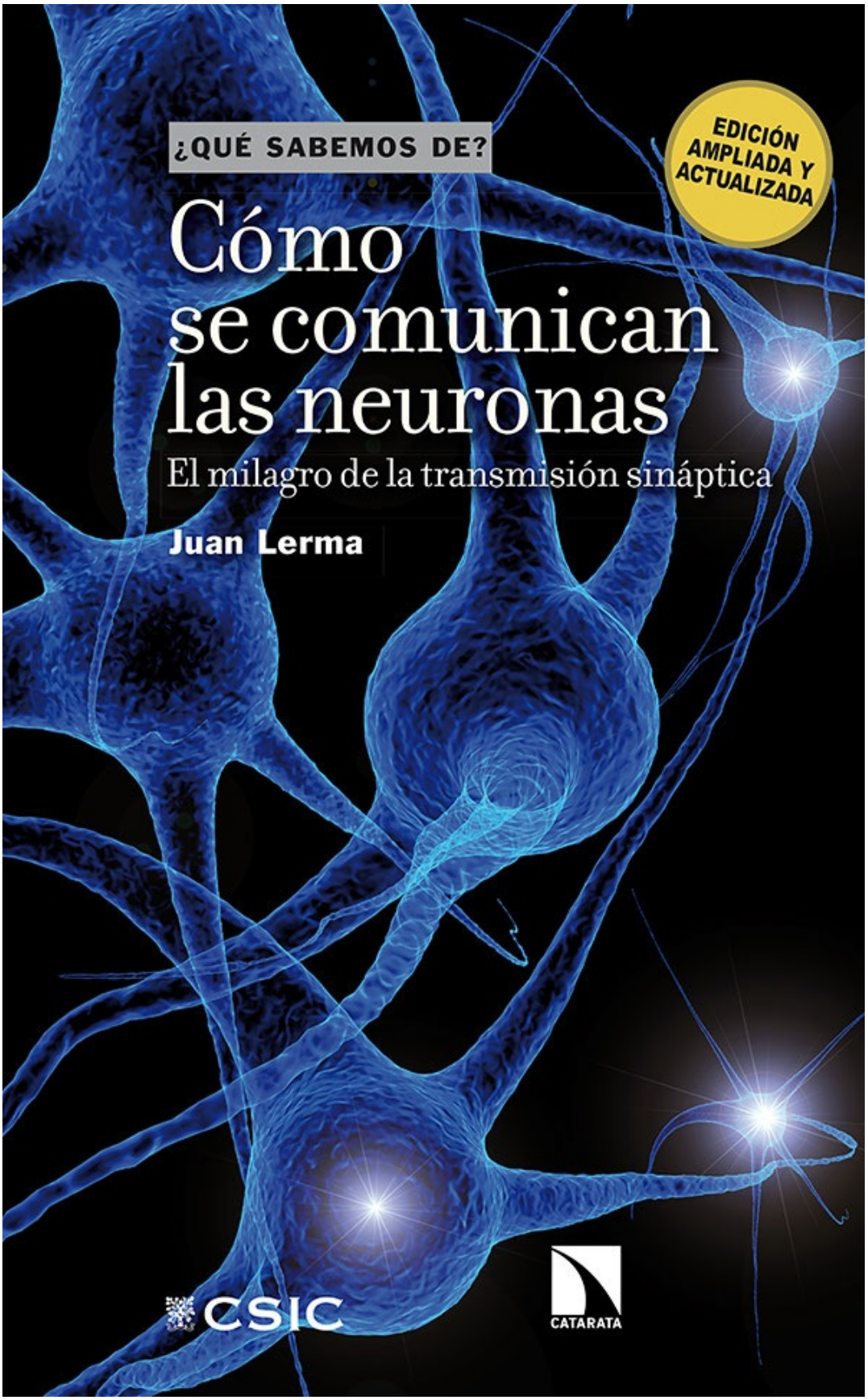
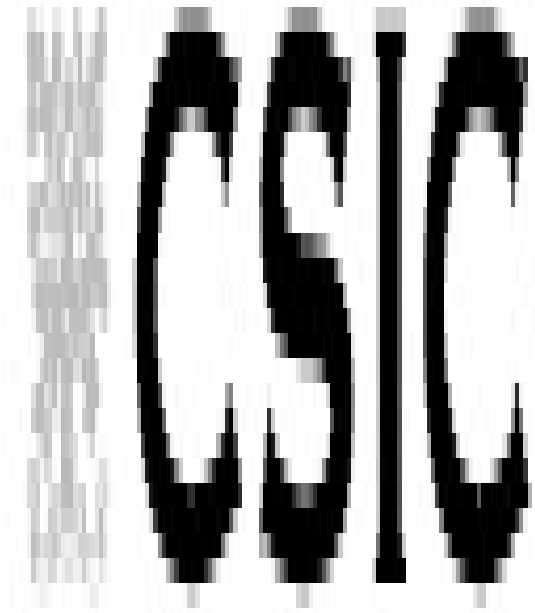

¿QUÉ SABEMOS DE?
EDICIÓN AMPLIADA Y ACTUALIZADA
Cómo se comunican las neuronas
El milagro de la transmisión sináptica
Juan Lerma
CSIC
CATARATA

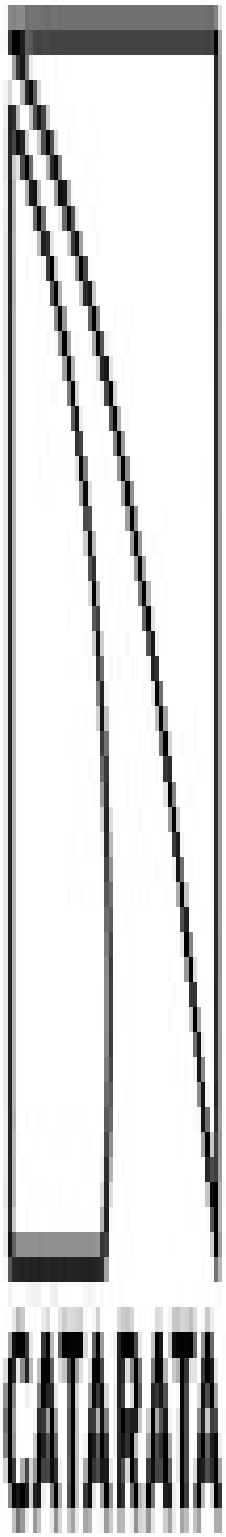

¿QUÉ SABEMOS DE?
EDICIÓN AMPLIADA Y ACTUALIZADA
Cómo se comunican las neuronas
El milagro de la transmisión sináptica
Juan Lerma
CSIC
CATARATA

Cómo se comunican las neuronas

El milagro de la transmisión sináptica

Juan Lerma


CSIC


CATARATA

Colección ¿Qué sabemos de?

COMITÉ EDITORIAL

Pilar Tigeras Sánchez, CSIC

Carmen Guerrero Martínez, CSIC

Pura Fernández Rodríguez, CSIC

Arantza Chivite Vázquez, Editorial Los Libros de la Catarata

Javier Senén García, Editorial Los Libros de la Catarata

Carmen Viamonte Tortajada, Cyan Proyectos Editoriales

Manuel de León Rodríguez, CSIC

Isabel Varela Nieto, CSIC

Alberto Casas González, CSIC

Rafael Huertas García-Alejo, CSIC

CONSEJO ASESOR

Carlos Andrés Prieto de Castro, CSIC

Dolores González Pacanowska, CSIC

Elena Castro Martínez, CSIC

Avelino Corma Canós, CSIC

Ginés Morata Pérez, CSIC

Pilar Goya Laza, CSIC

Rosina López-Alonso Fandiño, CSIC

María Victoria Moreno Arribas, CSIC

David Martín de Diego, CSIC

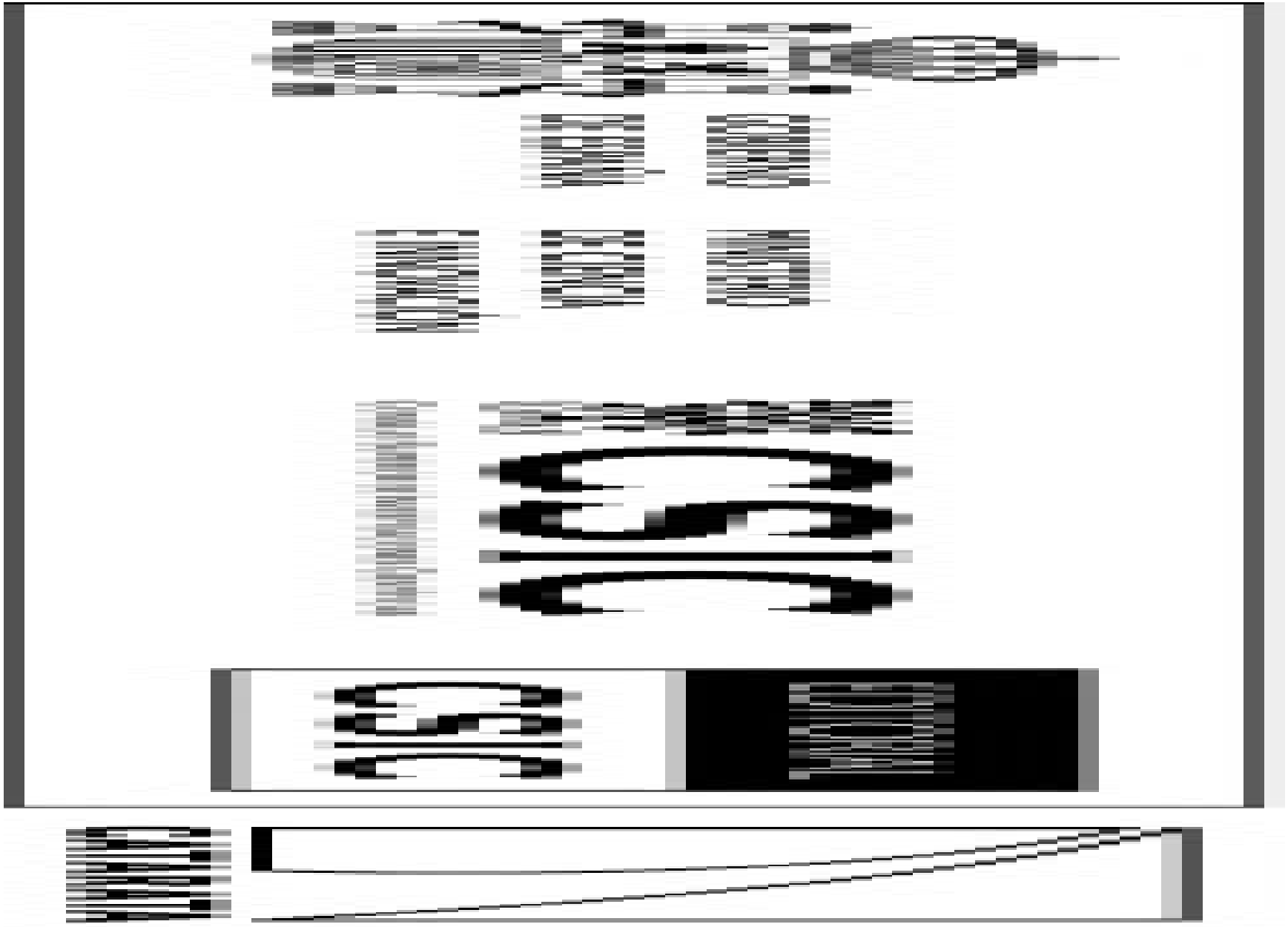
Miguel Ángel Puig-Samper, CSIC

Jaime Pérez del Val, CSIC

Elena García Armada, CSIC

Catálogo de publicaciones de la Administración General del Estado:

https://cpage.mpr.gob.es



© Juan Lerma, 2023

© CSIC, 2023

http://editorial.csic.es

publ@csic.es

© Los Libros de la Catarata, 2023

Fuencarral, 70

28004 Madrid

Tel. 91 532 20 77

www.catarata.org

isbn (csic): 978-84-00-11157-1

isbn electrónico (csic): 978-84-00-11158-8

isbn (catarata): 978-84-1352-730-7

isbn electrónico (catarata): 978-84-1352-731-4

nipo: 833-23-062-0

nipo electrónico: 833-23-063-6

depósito legal: M-16.015-2023

thema: PDZ/UYQN/MKJ

Impreso por Artes Gráficas COYVE

Reservados todos los derechos por la legislación en materia de Propiedad Intelectual. Ni la totalidad ni parte de este libro, incluido el diseño de la cubierta, puede reproducirse, almacenarse o transmitirse en manera alguna por medio ya sea electrónico, químico, óptico, informático, de grabación o de fotocopia, sin permiso previo por escrito del Consejo Superior de Investigaciones Científicas y Los Libros de la Catarata. Las noticias, los asertos y las opiniones contenidos en esta obra son de la exclusiva responsabilidad del autor o autores. El Consejo Superior de Investigaciones Científicas y Los Libros de la Catarata, por su parte, solo se hacen responsables del interés científico de sus publicaciones.

Índice

INTRODUCCIÓN

CAPÍTULO 1. La comunicación neuronal es química

CAPÍTULO 2. La técnica de patch-clamp

CAPÍTULO 3. Estructura molecular de la sinapsis

CAPÍTULO 4. Los neurotransmisores

CAPÍTULO 5. La plasticidad sináptica

CAPÍTULO 6. La alteración de la transmisión sináptica produce enfermedades cerebrales

EPÍLOGO

GLOSARIO

BIBLIOGRAFÍA

Introducción

Se ha calculado que un cerebro humano contiene alrededor de 80 000 millones de neuronas. Estas neuronas o células nerviosas están, eso sí, perfectamente organizadas y conectadas entre en sí. Igualmente, se calcula que una neurona recibe, en promedio, en torno al millar de conexiones, lo que genera un sistema extremadamente complejo, haciendo difícil su estudio y, por supuesto, su entendimiento. No obstante, este intrincado y complejo sistema funciona espectacularmente bien. Visto así, el cerebro es una máquina perfecta, cincelada y refinada a lo largo de millones de años de evolución biológica. Para ser más preciso, es una máquina casi perfecta, pues, como es sabido, a veces sufre averías que se manifiestan en forma de enfermedades cerebrales. Por ello, es conveniente llevar a cabo ciertas operaciones de mantenimiento, que están empezando a ser delineadas a medida que nuestro conocimiento de la mecánica de esta máquina se hace más y más detallado.

Independientemente de la morfología de la neurona, o de dónde se disponga en el mapa cerebral, casi todas las neuronas contenidas en el cerebro se ajustan a un modelo general, bien descrito por el "principio de la polarización dinámica" de Ramón y Cajal. Una neurona presenta una zona receptora de mensajes, una zona integradora de los mismos, una zona conductora y, por fin, otra que se encarga de codificar ese mensaje y trasladar a la siguiente neurona la información procesada: es la zona transmisora.

En una neurona típica, estas funciones vienen adscritas, respectivamente, a las dendritas, al soma neuronal, al axón y a la terminal sináptica, respectivamente, que constituyen los principales compartimentos morfofuncionales. Por tanto, la función primordial de la neurona como ente aislado del sistema nervioso es

recibir información y ofrecer esta tras ser sometida a un procesado básico. En términos de Charles Sherrington (fisiólogo coetáneo de Cajal que recibió el Premio Nobel de Fisiología o Medicina en 1932), la neurona es la unidad de integración y su función recapitula la función del sistema nervioso entero.

Obviamente, las funciones del sistema nervioso (el procesamiento de la información sensorial, la programación de los actos motores, las respuestas emocionales, el almacenamiento de la información en forma de memoria, etc.) se deben a la actividad de grupos neuronales específicos e interconectados. Se ha calculado que los 80 000 millones que conforman el cerebro humano configuran en torno a 100 billones de conexiones sinápticas. No es de extrañar, entonces, que cuando existen problemas en la comunicación entre las neuronas, aunque estos sean pequeños, se provoque un funcionamiento incorrecto en los sistemas que determinan las funciones del cerebro, como pueden ser la percepción correcta del mundo externo y el control de nuestros actos.

No obstante, la comunicación neuronal no es solo esencial para el correcto funcionamiento de nuestro cerebro, sino que resulta necesaria para todas las funciones de nuestro cuerpo, ya que permite comunicar las órdenes del cerebro a los órganos o estructuras efectoras. Es decir, este mecanismo de comunicación es imprescindible para movernos, para mantener nuestro equilibrio o para que la frecuencia de latido cardíaco se ajuste a las circunstancias correctamente, por poner unos pocos ejemplos.

Por eso las patologías cerebrales de cualquier tipo son tan devastadoras, pues afectan a la esencia del ser humano, a su personalidad, a su comportamiento. En otras palabras, las enfermedades cerebrales lapidan el alma humana y esto se refleja en su impacto médico y social. Según un cálculo realizado por economistas de la salud y recogido en el “Consensus Statement on European Brain Research”, elaborado por el Consejo Europeo del Cerebro (EBC, 2016), los trastornos cerebrales pueden costar hasta el 45% del presupuesto sanitario anual de Europa, lo que supone unos 800 000 millones de euros anuales. Los afectados por enfermedades cerebrales en Europa superan los 380 millones, lo que representa más de un tercio de la población afectada por una enfermedad. Ello indica que los desórdenes cerebrales son, con diferencia, el grupo más costoso. Por poner algún ejemplo, los trastornos afectivos (depresión, ansiedad y trastornos bipolares), afecciones de origen múltiple y poco comprendidas, provocan un gasto cercano a los 200 000 millones de euros anuales. Solamente la migraña acapara 18 000 millones anuales en gastos, sin contar los costes no

médicos de estas enfermedades de incalculable impacto social. Las personas afectadas por los tres trastornos más frecuentes (ansiedad, migraña o los trastornos del estado de ánimo) duplicaban el número de individuos afectados por COVID-19 en Europa a mediados de 2021. ¿No es esta una pandemia a la que no deberíamos poner remedio urgentemente?

Y es que, a pesar de los notables avances en el campo de la neurociencia en los últimos años, aún hay mucho que se desconoce acerca del funcionamiento del sistema nervioso y de las disfunciones cerebrales. Como resultado, las enfermedades del cerebro y del sistema nervioso merman significativamente la calidad de vida de quienes las padecen, así como la de sus familiares y cuidadores, y en muchos casos no existe una cura efectiva. Como veremos, muchas de estas afecciones tienen su origen en un fallo en la comunicación entre las neuronas, un proceso altamente sofisticado que depende de una compleja maquinaria de proteínas finamente engarzadas para que cada impulso nervioso pueda ser transmitido con éxito de una neurona a otra, una especie de milagro que está ocurriendo continuamente en nuestro sistema nervioso.

La comunicación entre las neuronas tiene lugar en zonas especializadas de contacto, cuyo concepto arranca de los postulados que Cajal enunció hace más de un siglo. Estas zonas de “aposición nunca continuas”, según Cajal, fueron denominadas por Sherrington con el nombre griego de sinapsis, que significa ‘broche’. Por tanto, sinapsis es un término que se refiere a la comunicación entre neuronas y al proceso de comunicación neuronal se lo conoce como transmisión sináptica. Este no es más que el proceso por el cual las señales eléctricas (impulsos nerviosos) se transmiten de una neurona a otra o a una célula muscular o glandular. La transmisión sináptica implica la liberación de neurotransmisores (sustancias químicas) desde el extremo terminal de una neurona (el axón) hacia el receptor de la siguiente neurona (normalmente en la dendrita). Esto permite la transmisión de la información nerviosa a lo largo del sistema nervioso, lo que es esencial para su funcionamiento.

Las neuronas suelen tener un único axón, pero este acaba ramificándose múltiples veces para contactar en varios puntos con la misma neurona o con varias de ellas a la vez. Al final de cada ramificación existe una estructura ligeramente abultada con un diámetro aproximado de 0,5 µm, pero con suficiente capacidad para albergar toda una extraordinaria maquinaria molecular que sirve para desencadenar los eventos que preceden a la transmisión sináptica. Es lo que se denomina botón sináptico y conforma la presinapsis, que está muy próxima a

la membrana de la neurona vecina que va a recibir la señal. Entre el botón presináptico y la neurona postsináptica se dispone un espacio muy pequeño, la hendidura sináptica, de tan solo unas millonésimas de milímetro (nanómetros) de espesor. Estas estructuras están ancladas la una a la otra por proteínas que mantienen unidas ambas partes quedando directamente enfrentadas. Normalmente, en las sinapsis excitatorias, la sinapsis se establece entre el botón presináptico y una protuberancia de la neurona postsináptica con aspecto de espina, a la que precisamente Cajal denominó espina dendrítica en 1888, aunque no es el caso de las sinapsis inhibitorias.

Los conceptos de sinapsis y trasmisión sináptica han marcado una era de estudio en investigación neurológica, en la que el avance en el conocimiento de la comunicación neuronal ha sido extraordinario. En este sentido, se pueden distinguir tres etapas de hallazgos fundamentales en la historia de la sinapsis y la transmisión sináptica. La primera implicó el establecimiento de las neuronas como entes aislados, que no formaban parte de un sincitio cerebral, lo que implicaba la necesidad de un mecanismo especializado que permitiera el paso de información de una neurona a otra. La segunda está relacionada con el esclarecimiento de la disyuntiva de si el proceso de comunicación neuronal es químico o simplemente eléctrico. La tercera, y más reciente, abarca la aplicación de las técnicas electrofisiológicas modernas y de la biología molecular al estudio de la sinapsis y los mecanismos de transmisión sináptica. Ello ha producido un estallido en el conocimiento del funcionamiento sináptico y de sus implicaciones tanto en los procesos cognitivos como en las patologías cerebrales. Hoy sabemos que la función cerebral descansa en el ejercicio correcto de la maquinaria sináptica y, a riesgo de ser reiterativo, las evidencias indican que la disfunción sináptica genera múltiples trastornos cerebrales que van desde la epilepsia hasta la enfermedad de Parkinson, pasando por la depresión, la esquizofrenia o el autismo.

Efectivamente, el gran avance en el conocimiento de la comunicación neuronal ha venido de la mano de la moderna electrofisiología y, sobre todo, de la incorporación de la biología molecular al estudio de la transmisión sináptica. Con este bagaje, uno de los retos impuestos por la neurociencia moderna ha sido la determinación de la composición proteica completa de la sinapsis. Es decir, el establecimiento del proteoma sináptico. La aplicación de técnicas como la espectrometría de masas a las diversas fracciones sinápticas y los complejos de receptores para neurotransmisores ha permitido identificar ya muchas de las piezas de este rompecabezas. En diversos trabajos recientes en los que se han

usado este tipo de análisis se ha calculado que una sinapsis emplea hasta 1500 proteínas, muchas de las cuales están involucradas en procesos plásticos y en diversas patologías.

En la actualidad, el proceso de la comunicación neuronal se encuentra a un nivel de comprensión muy alto, pero son tantas las proteínas involucradas y tan exquisitos los mecanismos que resulta difícil pensar que algún día se pueda llegar a entender a la perfección el intrincado proceso de la comunicación neuronal, a simple vista tan complejo que incluso para el estudioso presenta características de milagro, como ya se ha indicado.

Capítulo 1

La comunicación neuronal es química

Una sinapsis comprende partes de dos neuronas: una es la que envía información; la otra, la que la recibe. Por ello, la primera se denomina neurona presináptica, mientras que la segunda se denomina postsináptica. Esas dos partes están perfectamente diferenciadas, son estructural y funcionalmente diferentes y se mantienen separadas, como ya se ha dicho, por un pequeño espacio que se denomina hendidura sináptica. Los neuroanatomistas del siglo XIX pensaban que las neuronas, lejos de ser células morfológicamente separables, presentaban una continuidad anatómica entre ellas, formando un complejo sincitio. Esta forma de pensar dio lugar a la llamada teoría reticular. Joseph von Gerlach fue el primer neuroanatómico que sustentó esta teoría al proponer en 1871 que todas las neuronas están unidas en un sistema continuo. Held, Apathy y más enconadamente el neuroanatomista italiano Camilo Golgi mantuvieron esta postura durante largo tiempo. Fue Ramón y Cajal el que logró resolver la morfología de las células nerviosas, mostrándolas, con exquisito detalle, perfectamente aisladas de sus vecinas, dando origen a la vigente teoría neuronal. Del mismo modo, Cajal describió prácticamente todos los tipos neuronales, sus proyecciones y la distribución y organización de la casi totalidad de las estructuras cerebrales. Sus excelentes y detallados dibujos ponen de manifiesto una y otra vez la separación entre las neuronas en las conexiones, tanto que se llegó a pensar que exageraba esta separación como modo de reforzar su teoría. Sin embargo, hoy en día sabemos que la hendidura sináptica no es un espacio intercelular más. En primer lugar, es mayor que el espacio intercelular normal, pudiendo alcanzar entre 20 y 100 nanómetros. En segundo lugar, porque, lejos de estar vacío, contiene estructuras filamentosas, que son las responsables de "atar" la terminal pre- y postsináptica. Su estudio ha puesto de manifiesto que está compuesto por una variedad de proteínas con cuya interacción mantienen la sinapsis formada. Es difícil comprender cómo Cajal, con un rudimentario microscopio, fue capaz de intuir estas características, plasmadas una y otra vez con su propia mano en sus extraordinarios dibujos.

No es difícil imaginar que si no hay continuidad entre las neuronas (es decir, que, por el contrario, existe una separación física entre la terminación de una neurona y otra, pre- y postsináptica, respectivamente), entonces debe existir un mecanismo específico mediante el cual la información pase de una célula a la siguiente. La existencia de un sincitio, según postulaba la teoría reticular, abogaba por una comunicación entre neuronas de tipo eléctrico. Sin embargo, y aun cuando el flujo de información en el cerebro se lleva a cabo mediante señales eléctricas, la comunicación neuronal es un proceso químico y las neuronas utilizan para ello a los mensajeros químicos o neurotransmisores.

Santiago Ramón y Cajal, Premio Nobel de Fisiología o Medicina en 1906

Fuente: © The Nobel Foundation.

Han sido innumerables las contribuciones de uno y otro tipo que han llevado a la demostración de la existencia de sustancias químicas que, liberadas por las terminaciones nerviosas, actúan sobre la membrana postsináptica. Aunque a finales del siglo XIX existían evidencias de que las neuronas eran sensibles a los agentes químicos, la naturaleza química de la transmisión sináptica no fue demostrada inequívocamente hasta que el fisiólogo austriaco Otto Loewi llevó a cabo en 1921 uno de los experimentos más elegantes y sencillos conocidos en fisiología. Tras aislar dos corazones de rana, Loewi perfundió ambos con una solución salina. El corazón está inervado por el nervio vago, responsable de la ralentización del latido cardíaco (acción vagal). Así, tras estimular el nervio vago de uno de ellos y comprobar que la frecuencia cardíaca disminuía (acción entonces ya bien conocida), permitió el paso del exudado del corazón estimulado al líquido que bañaba el otro corazón, que latía normalmente. Tras un breve lapso, Loewi observó que el latido de este último se enlentecía de manera parecida a como si su nervio vago hubiera sido estimulado eléctricamente. Tras comprobar que ese efecto era prevenido por la inclusión de atropina (conocida sustancia anticolinérgica), Loewi llegó a la conclusión de que lo que era capaz de ralentizar el latido cardíaco debía de ser una sustancia química que, liberada por las terminaciones vagales, podía ser recogida en el exudado a concentraciones suficientes como para ejercer la misma acción sobre el corazón no estimulado. Esa sustancia, inicialmente denominada vagustoff, fue identificada poco más tarde como la acetilcolina. Este fue el primer neurotransmisor descrito como tal; muchos otros vendrían después ilustrando que el sistema nervioso utiliza una diversidad de agentes químicos sinápticos para cumplir con el papel fundamental de la comunicación neuronal. Además, Charles Scott Sherrington y su último discípulo, John Eccles, descubrieron poco más tarde que las acciones sinápticas pueden ser tanto excitadoras como inhibidoras, un hecho fundamental en el entendimiento de los principios básicos que rigen el funcionamiento del sistema nervioso.

Charles Scott Sherrington, Premio Nobel de Fisiología o Medicina en 1932

Fuente: © The Nobel Foundation.

Sin embargo, el modelo químico de neurotransmisión tiene excepciones, por cuanto existen algunas sinapsis que funcionan sin agente neurotransmisor. Este tipo de sinapsis, denominadas eléctricas, presentes preferentemente en invertebrados y peces, es muy bien conocido en la actualidad, habiéndose desentrañado su base molecular. Esta transmisión se realiza gracias a la existencia de continuidad eléctrica entre las células pre- y postsinápticas, proporcionada por la aposición de un tipo especial de canales iónicos, que forman el llamado conexón. Estos canales están formados por las conexinas y se disponen en ambas membranas. Mediante este establecimiento de continuidad eléctrica, la corriente iónica fluye de una célula a otra a través del poro que el conexón establece sin necesidad de mensajero químico alguno.

Otto Loewi, Premio Nobel de Fisiología o Medicina en 1936

Fuente: © The Nobel Foundation.

La evidencia definitiva a favor del concepto de transmisión sináptica química fue provista por los experimentos llevados a cabo por Stephen Kuffler y el grupo de Bernard Katz y Alan Hodgkin. Usando finos microelectrodos de vidrio insertados en fibras musculares de rana, estos autores demostraron la existencia de potenciales sinápticos elementales (conocidos como potenciales miniatura), que adscribieron a la liberación espontánea del neurotransmisor acetilcolina desde las terminales de los nervios que inervan el músculo; de este modo, se emitió la hipótesis iónica de la transmisión sináptica y quedó el campo abierto para su estudio y caracterización a mediados del siglo XX.

La existencia de potenciales sinápticos miniatura, eventos discretos y de amplitud constante llevaron a pensar a José del Castillo y Bernard Katz que estas debían ser generadas por la liberación de cantidades fijas del neurotransmisor. En otras palabras, el neurotransmisor debía ser liberado en paquetes multimoleculares, que ellos denominaron quanta. Así surgió la idea de que el neurotransmisor debía estar almacenado en paquetes, de suerte que pudieran ser liberados de forma todo-o-nada. Esta idea resultó definitivamente apoyada, tras el advenimiento de la microscopía electrónica, por el descubrimiento de las vesículas sinápticas, realizado simultáneamente por dos grupos formados por Eduardo de Robertis y Henry Bennett, por un lado, y Sanford Louis Palay y George Emil Palade, por otro. Estas vesículas u organelas se presentaban a los ojos por vez primera claramente acumuladas en la terminal presináptica, lo que hacía evidente que debían ser almacenes de neurotransmisor y, por tanto, responsables de que las respuestas inducidas tras su liberación fueran de naturaleza cuántica, es decir, de que se presentaran en múltiplos de una amplitud mínima constante (los potenciales miniatura).

Estudios sucesivos permitieron que Katz y Ricardo Miledi determinaran que la liberación del neurotransmisor dependía de la presencia de calcio, emitiéndose la hipótesis del calcio. Estos autores, y posteriormente el grupo de Rodolfo Llinás, demostraron que la despolarización de la terminal presináptica conllevaba la apertura de canales iónicos permeables al calcio (Ca^{2+}) y que era la entrada de este ion al interior de la terminal sináptica lo que desencadenaba la liberación del neurotransmisor. En otras palabras, la entrada de calcio debía inducir la fusión de

las vesículas sinápticas con la membrana celular (proceso conocido como exocitosis) provocando el vertido del neurotransmisor al medio extracelular, donde este podría interactuar con otro de los elementos cruciales de la neurotransmisión: los receptores sinápticos.

Tras estos trabajos, quedaba la vía expedita para tratar de entender, primero, cómo el proceso de la liberación del neurotransmisor tiene lugar de una manera tan finamente regulada y, segundo, si en el sistema nervioso central el proceso de neurotransmisión obedece a las mismas reglas observadas en la unión neuromuscular.

En la actualidad, el proceso de liberación del neurotransmisor ha sido finamente analizado y se conocen con exquisito detalle los mecanismos mediante los cuales los neurotransmisores son almacenados en las vesículas sinápticas, cómo llegan estas a su lugar de liberación, cuáles son las proteínas encargadas de provocar la fusión de las vesículas con la membrana sináptica y cómo posteriormente la membrana de la vesícula, fundida con la membrana plasmática, es reciclada para formar nuevas vesículas funcionalmente viables. Por desentrañar estos mecanismos, que llevan a la liberación regulada de los neurotransmisores, James E. Rothman, Randy W. Schekman y Thomas C. Südhof recibieron el Premio Nobel de Fisiología o Medicina en 2013[1].

James E. Rothman, Randy W. Schekman y Thomas C. Südhof

Fuente: © Nobel Media AB. Fotografías de A. Mahmoud.

Capítulo 2

La técnica de patch-clamp

A lo largo del último siglo, el avance en el conocimiento de los mecanismos fundamentales de la membrana que permiten tanto la señalización neuronal como la transducción de la información y la comunicación neuronal ha venido de la mano de tres técnicas electrofisiológicas: el registro intracelular, las técnicas de fijación de voltaje y el registro de corrientes elementales haciendo uso de la técnica denominada como patch-clamp.

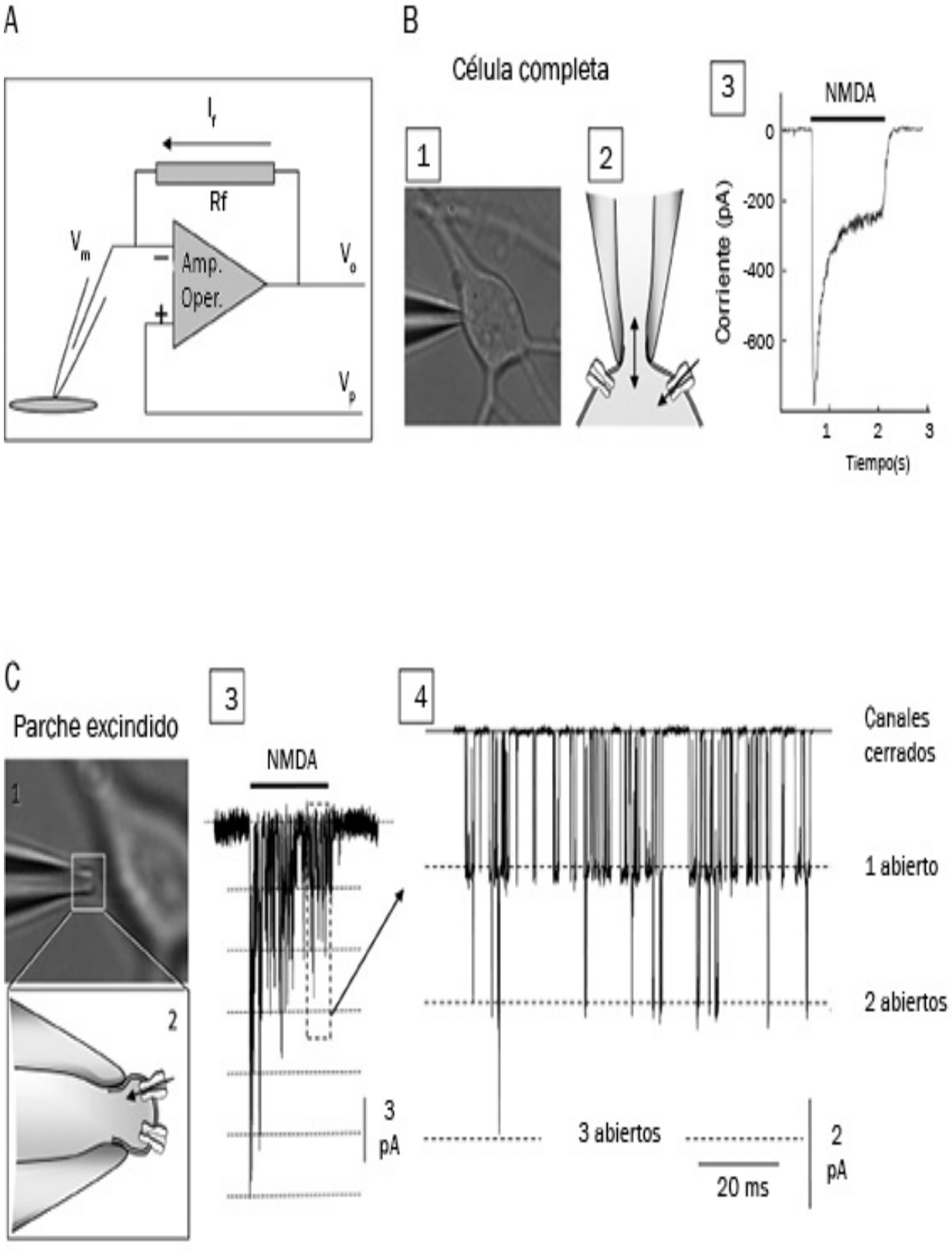
A mediados del siglo XX, los trabajos de Alan Lloyd Hodgkin y Andrew Huxley sentaron las bases para el entendimiento de la generación y propagación del potencial de acción; quedaban por dilucidar los mecanismos moleculares que subyacían a estas señales. Aunque el concepto de canal iónico emana del modelo de Hodgkin y Huxley, cuando se emitió ese modelo, no se disponía de evidencia directa de la existencia de tales “canales” en las membranas biológicas. A principios de los años setenta, los investigadores alemanes Erwin Neher y Bert Sakmann concentraron su esfuerzo en desarrollar una técnica para aislar pequeñas áreas de membrana muscular con el fin de mejorar la calidad del registro eléctrico a base de disminuir el ruido intrínseco. Lo lograron mediante el sistema de pulir con calor la punta (1-5 μm de diámetro) de las pipetas de vidrio, mejorando la interacción de estas con la membrana celular, de suerte que, al aplicar un poco de succión a la pipeta, se establece un “sello” de alta resistencia eléctrica con la membrana (véase la figura 1). Con ello se evita que la corriente “escape” al medio extracelular por la vía acuosa existente entre la pipeta y la membrana. Con la ayuda de un amplificador específicamente diseñado para ello, Neher y Sakmann pudieron medir la corriente que fluye a través de la porción de membrana delimitada por la pipeta (que denominaremos parche).

La figura 1 muestra el esquema básico de un amplificador de patch-clamp (o voltaje-clamp), así como los diversos pasos experimentales hasta llegar a poder

registrar las corrientes que fluyen por los receptores/canales de neurotransmisores. El valor de potencial impuesto por el experimentador (Vp) se compara con el valor del potencial de membrana (Vm), registrado a través de la pipeta de patch. La salida de este amplificador operacional está conectada a través de una resistencia de alto valor (Rf) con la entrada que detecta el valor de potencial de membrana. Cualquier diferencia entre Vp y Vm, genera una corriente (If) que fluye entre Vo y Vm a través de la resistencia Rf hasta que la diferencia entre Vp y Vm se anula. Esta corriente representa la corriente necesaria para mantener el valor de Vm al valor fijado por Vp y, por tanto, constituye una medida directa de la corriente que fluye por la membrana a través de los canales iónicos activados.

Figura 1

La técnica de patch-clamp permite registrar las corrientes elementales que fluyen a través de un solo canal iónico. A: esquema básico de un amplificador de patch-clamp (o voltaje-clamp). B: fotografía (1) de una pipeta de patch aproximada hasta tocar la membrana de una neurona mantenida en cultivo, tal y como se ve a través del microscopio y la respuesta a la aplicación de un agonista de receptores glutamatérgicos, como el NMDA (3). C: la retirada de la pipeta de la superficie celular arrastra porciones de membrana que, debido a sus propiedades hidrofóbicas, se resellan, formando una especie de parche de membrana en el que puede haber varios canales iónicos (2), cuyas aperturas y cierres se pueden registrar eléctricamente (3 y 4).


A
I_f
Rf
V_m
Amp.
Oper.
V_o
V_p
B
Célula completa
1
2
3
NMDA
Corriente (pA)
0
-200
-400
-600
1
2
3
Tiempo(s)
C
Parche excindido
1
2
3
NMDA
3
pA
4
Canales
cerrados
1 abierto
2 abiertos
3 abiertos
2
pA
20 ms

En esta misma figura, B muestra la fotografía de una pipeta de patch (capilar de vidrio estirado al fuego) que se ha aproximado hasta tocar la membrana de una neurona mantenida en cultivo, tal y como se ve a través del microscopio. En este proceso se ha producido un sello de alta resistencia, tras lo cual, y aplicando un pulso de presión negativa a la pipeta, se puede producir la ruptura del parche de membrana delimitado por la punta de la pipeta (2). De esta manera la pipeta entra en comunicación con el interior celular. En esta configuración se registra toda la célula y por ello se denomina configuración de célula entera (o whole-cell). La aplicación de un agonista de receptores glutamatérgicos, como el NMDA, genera una respuesta como la que se muestra en (3) al activar todos los receptores de NMDA presentes en la membrana. En C, mediante la retirada de la pipeta de la superficie celular (1), se arrastran porciones de membrana que, debido a sus propiedades hidrofóbicas, se resellan, formando una especie de parche de membrana en el que de suerte puede haber varios canales iónicos (2). Al aumentar la ganancia y aplicar de nuevo NMDA, se puede observar que la corriente de membrana presenta una serie de eventos discretos (como escalones de corriente) que indican la apertura de varios canales (3). En (4) se presenta un detalle de este registro, donde se aprecia cómo fluctúan hasta tres canales entre su estado cerrado y abierto, produciéndose aperturas simultáneas ocasionalmente. Las repuestas sinápticas que se registran en una neurona corresponden a la sumatoria de todos los canales que se abren en respuesta a la liberación del neurotransmisor en un número determinado de sitios de liberación.

Los primeros registros realizados de esta forma fueron publicados en 1976 y demostraban la existencia en estos parches de flujos de corriente con aspecto de pulsos cuadrados, de características todo-o-nada que podían representar las aperturas (y por tanto, el paso de corriente a su través) de canales iónicos individuales. Con el perfeccionamiento de la técnica se pudo demostrar fehacientemente que en las membranas biológicas los canales iónicos se abren y cierran siguiendo un proceso estocástico. Esta técnica fue mejorada en años sucesivos y en la actualidad es ampliamente utilizada por investigadores de diversas disciplinas. Baste decir que la técnica de patch-clamp permite seguir en tiempo real los cambios conformacionales de una única entidad proteica en su medio natural y por tanto es una de las técnicas actuales con mayor resolución temporal. Por el desarrollo de esta técnica de registro y ulteriores estudios sobre la señalización neuronal mediante su empleo, Erwin Neher y Bert Sakmann fueron galardonados con el Premio Nobel de Medicina o Fisiología en 1991.

Erwin Neher y Bert Sakmann

Fuente: © The Nobel Foundation.

El uso de esta técnica, en su configuración conocida como whole-cell y que permite registra toda la corriente que fluye por la membrana de la célula, ha permitido el registro de las corrientes generadas por la actividad sináptica en neuronas del sistema nervioso central y de ahí la profundización en la fenomenología y mecanística de cómo se comunican las neuronas. Además, ha permitido conocer en detalle las propiedades elementales de los receptores para neurotransmisores (conductancia, tiempo medio de apertura, etc.). En este sentido, ha sido posible aplicarla no solo en neuronas cultivadas, sino también en rodajas de cerebro, que es posible mantener vivas con sus circuitos funcionales durante horas y en preparaciones in vivo. La información así obtenida constituye un gran acervo a la hora de entender la comunicación neuronal como un todo.

Capítulo 3

Estructura molecular de la sinapsis

La señalización sináptica se realiza mayoritariamente, entonces, mediante una serie de mensajeros químicos que portan la señal desde la neurona presináptica hasta la postsináptica. Se trata de un proceso que involucra la liberación del neurotransmisor almacenado en las vesículas sinápticas y que se completa con la activación de los receptores postsinápticos. Los estudios más recientes, en los que las modernas técnicas bioquímicas y, sobre todo, de biología molecular se han conjuntado con el uso de técnicas modernas de electrofisiología, principalmente la de patch-clamp, han permitido analizar molecular y funcionalmente el proceso de liberación del neurotransmisor, así como identificar y caracterizar detalladamente las proteínas receptoras del mensaje en la neurona postsináptica. Pero vayamos por partes.

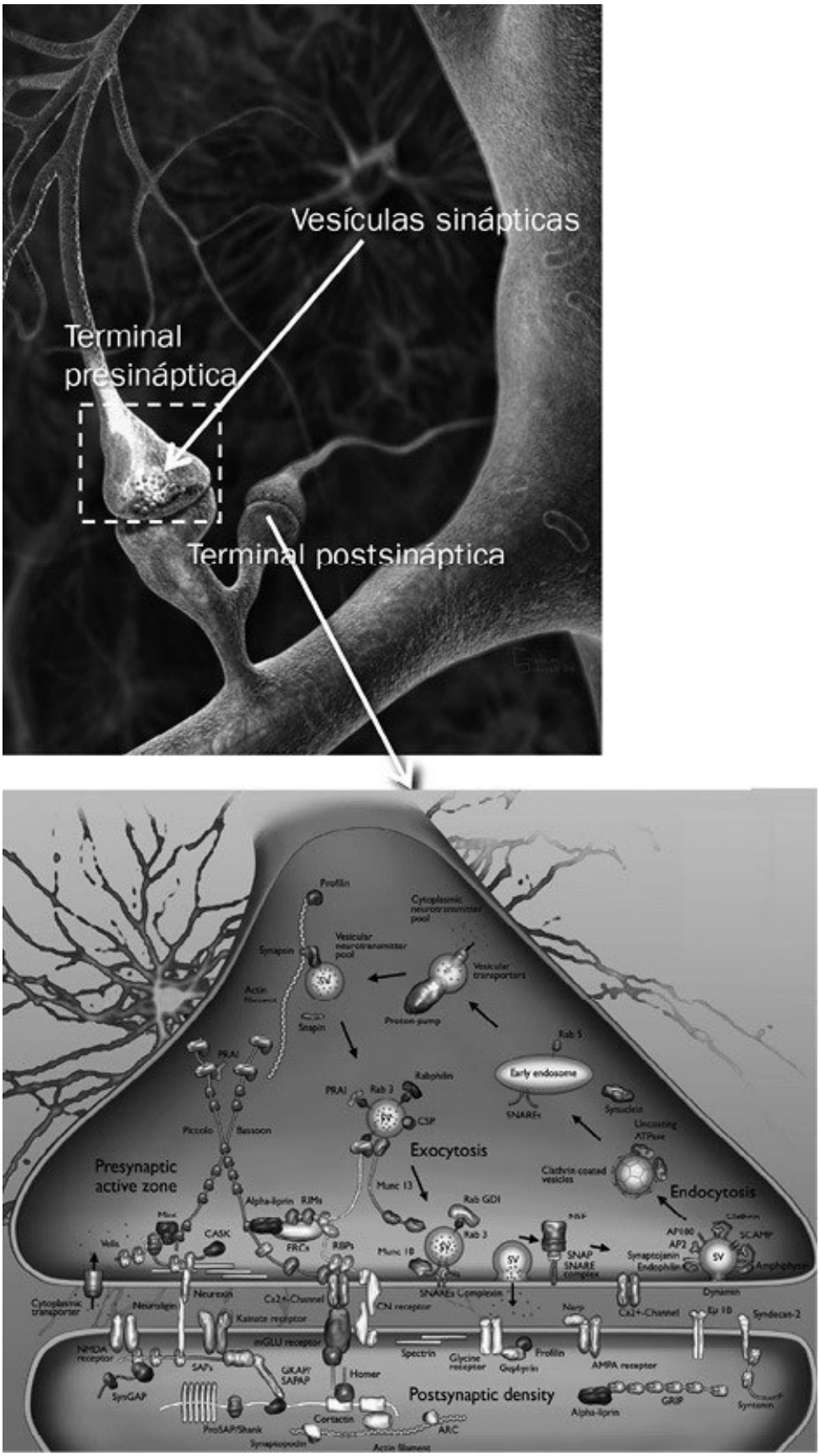
La terminal presináptica

La principal característica de la terminal presináptica es que presenta un gran acúmulo de vesículas sinápticas. Estas vesículas tienen un diámetro de 20 a 150 millonésimas de milímetro, están acumuladas en número de 300 a 500 y se disponen cerca de la llamada zona activa, lugar donde la membrana plasmática del terminal presináptico se engrosa, ocupando un área en torno a 1,5 μm^2. La identificación de las proteínas de la membrana vesicular por un lado y la de las proteínas de la zona activa, por otro, ha supuesto un gran avance en el entendimiento de la liberación del neurotransmisor y sus implicaciones fisiológicas. Este proceso está finamente regulado y depende de la interacción entre las proteínas que se sitúan tanto en la membrana de la vesícula sináptica como en la membrana plasmática que forma la zona activa. Se ha calculado que la membrana

vesicular contiene unas 200 moléculas proteicas, que se pueden dividir en dos clases: proteínas transportadoras responsables de la captación del neurotransmisor para su almacenamiento en el interior vesicular y proteínas involucradas en el tráfico de las vesículas, que son las más abundantes. Es por la existencia de estas proteínas de reconocimiento, tanto en la membrana de la vesícula como en la membrana plasmática de la terminal sináptica, por lo que las vesículas no se fusionan en cualquier sitio, sino que lo hacen en lugares específicos y especializados que están enfrentados a la zona postsináptica, eventualmente una espina dendrítica.

Figura 2

Recreación artística de una conexión sináptica y esquema de una sinapsis (donde se muestran varias de las proteínas que forman la maquinaria tanto pre- como postsináptica).


Vesículas sinápticas
Terminal presináptica
Terminal postsináptica
Profilin
Cytoplasmic neurotransmitter pool
Synapsin
Vesicular neurotransmitter pool
Vesicular transporters
Proton-pump
Stapin
Rab 5
Early endosome
SNAREs
Synuclein
Uncoating ATPase
Clathrin coated vesicles
Endocytosis
PRAI
Rab 3
Rabphilin
CSP
Exocytosis
Piccolo
Bassoon
Presynaptic active zone
Alpha-liprin
RIMs
Munc 13
Rab GDI
Rab 3
Munc 18
SNAP
SNARE complex
Synaptojanin
Endophilin
AP180
AP2
SCAMP
Amphiphysin
Dynamin
Vells
CASK
FRCs
RBPs
Cytoplasmic transporter
Neurolgin
Neurexin
Ca2+-Channel
CN receptor
SNAREs Complexin
Ca2+-Channel
Ep 1B
Syndecan-2
Kainate receptor
mGLU receptor
NMDA receptor
SAPs
GKAP/SAPAP
Homer
Spectrin
Glycine receptor
Gephyrin
Profilin
AMPA receptor
SynGAP
Postsynaptic density
Alpha-liprin
GRIP
Syntenin
ProSAP/Shank
Cortactin
ARC
Actin filament

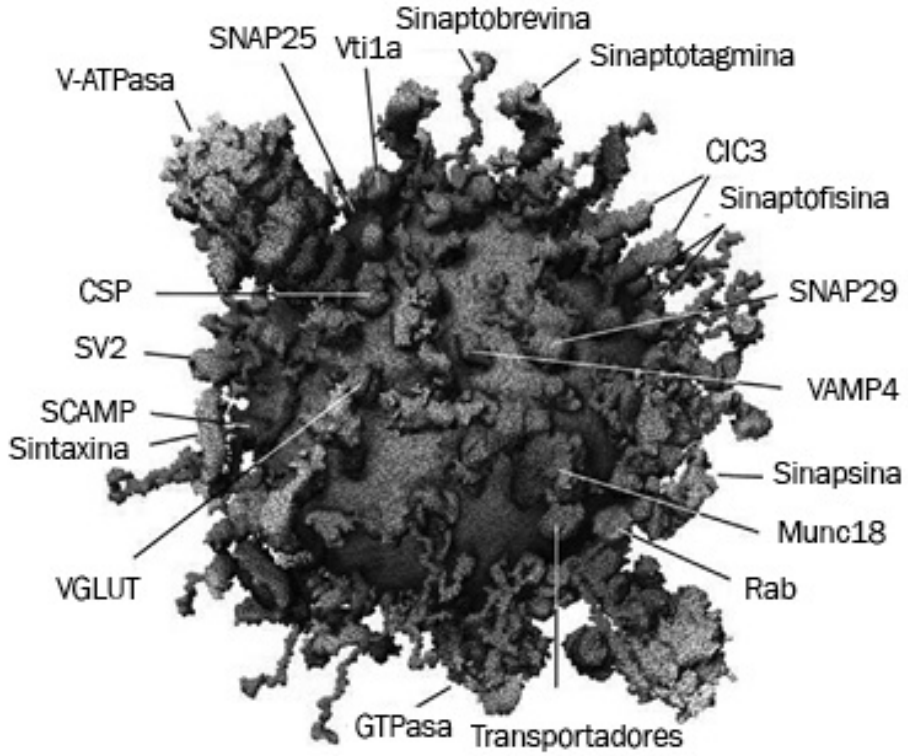
Fuente: (arriba) https://bit.ly/44QqSbB; (abajo) Synaptic Systems GmbH.

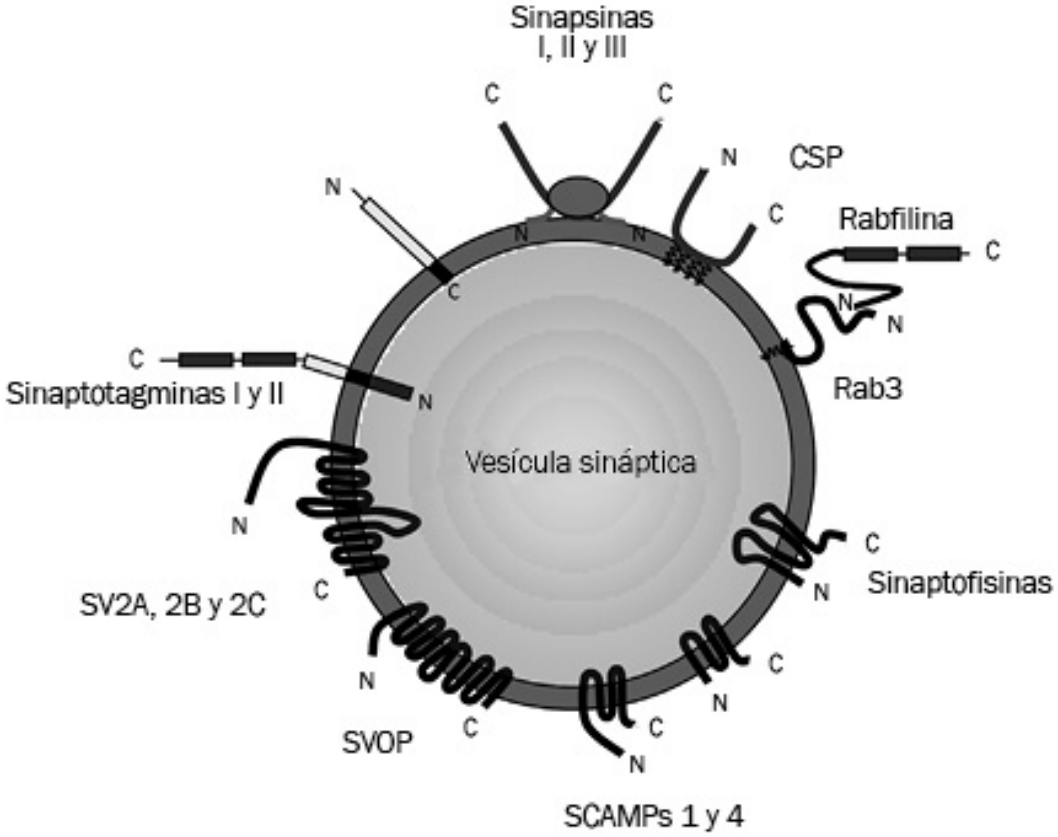
La figura 2 representa un esquema de la organización sináptica. Las terminales presinápticas que contienen las vesículas que almacenan el neurotransmisor se aproximan a las terminales postsinápticas, que normalmente forman una protuberancia conocida como espina dendrítica. En la figura se presenta una sinapsis tal y como se observa con un microscopio electrónico, tras realizarse una sección finísima de ella: el microscopio electrónico es capaz de aumentar esta estructura que mide 0,1-1 µm unas 100 000 veces. Se puede observar el engrosamiento presináptico, correspondiente a la zona activa, y la separación entre esta y la membrana postsináptica, que igualmente presenta una zona más densa a los electrones generada por la acumulación de los receptores para el neurotransmisor y sus proteínas de estabilización y anclaje. En la figura 3 se muestra una única vesícula con algunas de las proteínas presentes en la membrana vesicular, principalmente involucradas en el tráfico correcto de las vesículas sinápticas dentro de la terminal presináptica. Estas proteínas existen en diversas variantes y se pueden agrupar en nueve familias. Otras proteínas igualmente presentes son los transportadores de neurotransmisores, encargados del llenado de las vesículas, además de bombas de protones, etc. En conjunto, las proteínas de la vesícula sináptica se caracterizan por una gran diversidad estructural y la función específica de muchas de ellas es aún desconocida, a pesar de que numerosas evidencias, principalmente provenientes de animales manipulados genéticamente para anular la expresión de unas o de otras, indican que todas estas proteínas son esenciales para la correcta liberación del neurotransmisor. Por ejemplo, en los animales que se elimina únicamente la expresión de la sinaptotagmina se abole la liberación rápida del neurotransmisor, hecho que es incompatible con la vida, de tal manera que los animales mueren al nacer.

Figura 3

Modelo tridimensional de una vesícula sináptica con las proteínas que posee en su membrana y esquema de la vesícula sináptica con indicación de algunas de sus proteínas, que mayoritariamente cumplen el papel de su correcto tráfico

dentro de la terminal (abajo).

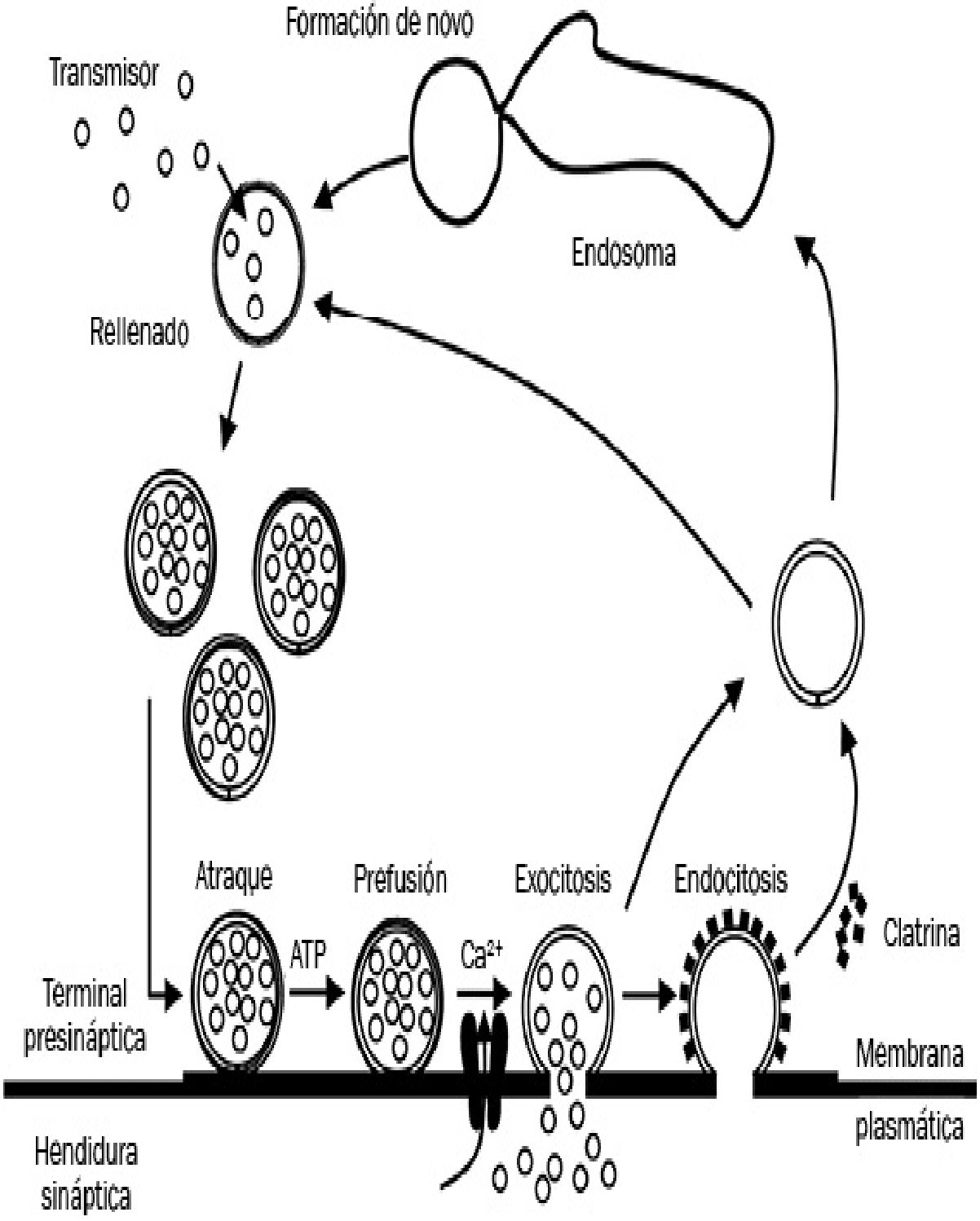

Sinaptobrevina
SNAP25
Vti1a
Sinaptotagmina
V-ATPasa
ClC3
Sinaptofisina
CSP
SNAP29
SV2
VAMP4
SCAMP
Sintaxina
Sinapsina
Munc18
VGLUT
Rab
GTPasa
Transportadores


Sinapsinas
I, II y III
CSP
Rabfilina
Rab3
Sinaptotagminas I y II
Vesícula sináptica
Sinaptofisinas
SV2A, 2B y 2C
SVOP
SCAMPs 1 y 4

Fuente: (arriba) Takamori et al. (2006: 831-846). (abajo) Elaboración propia.

Figura 4

El ciclo de una vesícula sináptica, como la mostrada en la figura 2, contiene al menos 10 pasos, los cuales se muestran esquematizados en esta figura. Las proteínas de la membrana vesicular se usan mayoritariamente para situar la vesícula en la zona activa de la terminal presináptica. En esta situación, la entrada de Ca^{2+} a través de canales de Ca^{2+} sensibles a voltaje dispara la expansión del poro de fusión y el vaciado de la vesícula. Esta es reciclada por un mecanismo endocítico tras ser recubierta por moléculas de clatrina.


Formación de novo
Transmisor
Endosoma
Rellenado
Atraque
Prefusión
Exocitosis
Endocitosis
ATP
Ca2+
Clatrina
Terminal presináptica
Membrana plasmática
Hendidura sináptica

Fuente: Datos tomados con modificaciones de Sudhof, 2001.

En la actualidad, sabemos que, independientemente del neurotransmisor usado, las sinapsis presentan características morfofuncionales muy similares, almacenando neurotransmisor en las vesículas sinápticas acumuladas en los terminales sinápticos (véase la figura 3). Estas vesículas son liberadas cuando la despolarización del terminal presináptico es suficiente como para desencadenar la exocitosis del contenido vesicular (véase la figura 4). Esto tiene lugar cuando el ion calcio alcanza una concentración suficientemente alta en el compartimento intracelular y provoca la interacción de las proteínas vesiculares con proteínas presentes en la zona activa de la membrana que inducen la fusión de las dos membranas, vesicular y plasmática, permitiendo así el vertido del contenido de la vesícula al exterior celular.

¿De dónde viene el calcio y por dónde entra? El ion calcio se encuentra en el líquido extracelular a concentraciones de alrededor de 1,8 mM, mientras que en el interior de la célula, y más concretamente de la terminal presináptica, su concentración en condiciones basales no va más allá de 100 nM. Es decir, existe un gradiente de concentración desde el exterior celular al interior de unas 18 000 veces. Este gradiente es posible debido a que la membrana celular es muy poco permeable al calcio y, además, existen bombas iónicas que extraen aquel que pudiera entrar aun estando la terminal en reposo, o sistemas que lo secuestran en compartimentos intracelulares. La terminal presináptica presenta en su membrana un tipo de canales iónicos que son selectivamente permeables al ion calcio y que son sensibles al potencial de membrana. Así, cuando el potencial de membrana supera un determinado valor, estos canales comienzan a abrirse y permiten que el calcio permee a su través. Dado el enorme gradiente no solo químico, por la diferencia de concentración entre dentro y fuera, sino también eléctrico, por el diferente signo de la carga entre dentro y fuera del terminal, el calcio es fuertemente impulsado hacia dentro de él. Por ello, cuando un potencial de acción invade la terminal sináptica y despolariza la membrana, la entrada de calcio tiene lugar rápidamente a través de los canales de calcio que se han abierto. Esto provoca un aumento de la concentración de calcio intracelular de cientos de veces en algunos puntos del terminal. Algunas de las proteínas que se disponen en la maquinaria de exocitosis son sensibles a la concentración de calcio[2], de tal forma que se activan con su aumento, disparando la exocitosis de

las vesículas y su vaciado al exterior celular.

El proceso final de la exocitosis tiene lugar cuando algunas proteínas de la vesícula (sinaptobrevinas o VAMP) son reconocidas por proteínas presentes en la zona activa (llamadas SNAP-25 y sintaxina). Estas forman un complejo (llamado SNARE) que actúa como una cremallera, produciendo la fusión de la membrana vesicular con la membrana plasmática.Tras la exocitosis, las vesículas sufren un proceso de endocitosis que representa un mecanismo de reciclado (véase la figura 4). Este complejo proceso involucra un importante número de interacciones entre proteínas que ocurren de forma extraordinariamente rápida y regulada. Esquemáticamente, el proceso de la liberación del neurotransmisor implica al menos los siguientes estados para las vesículas sinápticas:

Adhesión a la membrana o atraque de la vesícula (proceso conocido por attachtment o docking).

Prefusión de la vesícula (priming).

Fusión.

Reciclado.

Recarga de las vesículas con transmisor.

Quizá lo más llamativo de este proceso sea que, a pesar de todas las interacciones necesarias entre estas proteínas, la entrada de calcio dispara la liberación del neurotransmisor en menos de una décima de milisegundo. Existe la convicción de que en cada caso se libera una sola vesícula por botón sináptico. El hecho de que haya varias vesículas en situación de ser liberadas (atracadas o prefundidas) significa que el sistema está listo para poder afrontar una sucesión de estímulos. Sin embargo, la probabilidad de que una vesícula sea liberada cuando un impulso nervioso (o potencial de acción) invade la terminal sináptica es generalmente baja (mucho menor que 1). Esto hace que el sistema de liberación pueda sufrir modulaciones, puesto que la actividad subsiguiente puede depender en gran medida de la actividad previa, es decir, de la historia funcional del terminal sináptico. Estos mecanismos hacen posible, al menos en parte, la

existencia de la plasticidad sináptica (véase el capítulo 5). Esta, según indican numerosas evidencias, es la base de los mecanismos de aprendizaje y memoria; es decir, que permiten a nuestro cerebro aprender. En definitiva, la liberación del neurotransmisor es un proceso altamente regulado y reviste tal complejidad que es sorprendente que no se produzcan desarreglos de este más frecuentemente.

Algunas de las más potentes toxinas conocidas actúan rompiendo proteínas involucradas en la fusión de la vesícula sináptica. Por ejemplo, las toxinas botulínicas, causantes del botulismo, hidrolizan las proteínas SNAP-25 o sintaxina, mientras que la toxina tetánica (y algunos tipos de toxina botulínica) rompen la sinaptobrevina presente en la membrana vesicular. Ello hace imposible que la liberación del transmisor tenga lugar tras la intoxicación con estas toxinas, provocando la detención de todos los procesos sinápticos, incluida la transmisión neuromuscular, lo que conlleva la parálisis de los músculos respiratorios y, por consiguiente, la asfixia.

Un último paso en la transmisión sináptica lo constituye la eliminación del neurotransmisor de la hendidura sináptica con el fin de finalizar su acción sobre la neurona postsináptica. Es fundamental que este aspecto de la neurotransmisión esté regulado, puesto que de otra manera la acción del neurotransmisor sobre los receptores postsinápticos sería excesivamente prolongada.

La acción de las sustancias neurotransmisoras puede ser activamente finalizada mediante dos mecanismos fundamentales. En primer lugar, un tipo de neurotransmisores sufre una rápida degradación enzimática mediante proteínas que se encuentran abundantemente localizadas en la propia hendidura sináptica; es el caso de la acetilcolina. La acetilcolina es hidrolizada específicamente por una enzima llamada acetilcolinesterasa y los productos son recaptados y utilizados de nuevo en la síntesis de acetilcolina. El ATP, que además de ser una fuente de energía en la célula puede actuar como neurotransmisor en algunas neuronas, comparte este tipo de mecanismo de finalización de su acción neurotransmisora. El otro mecanismo fundamental lo representa la rápida recaptación de la sustancia neurotransmisora por las células de glía, que rodean el terminal sináptico, o por las propias terminales presinápticas o postsinápticas. Este es el caso de neurotransmisores como el ácido glutámico, la glicina, el ácido γ-aminobutírico (GABA), la dopamina, la noradrenalina o la serotonina. Para estos transmisores existen proteínas transportadoras específicas para cada uno de ellos, que transportan rápidamente al interior celular las moléculas del

neurotransmisor liberadas, evitando así su acción prolongada. Muchas de estas moléculas (por ejemplo, dopamina, noradrenalina o serotonina) son reutilizadas mediante su transporte subsecuente al interior de las vesículas sinápticas, que así quedan rellenas y listas para su utilización. El tamaño, el número y la velocidad de rellenado de las vesículas son procesos también sujetos a regulación, como cualquier otro elemento de la sinapsis. Muchos de los fármacos que en la actualidad se usan para tratar enfermedades como la depresión son precisamente moduladores de este mecanismo de finalización de la acción, pues, al antagonizar los transportadores, prolongan la acción de los neurotransmisores, potenciando su acción postsináptica. Es el caso de los inhibidores de la recaptación de serotonina, base de numerosos fármacos usados para el tratamiento de procesos depresivos y de ansiedad (fluoxetine —Prozac—, citalopram, sertralina y escitalopram son los más recetados).

Pero es importante entender que el papel central de la comunicación neuronal viene desempeñado por el dúo neurotransmisor-receptor y conviene extenderse, aunque sea mínimamente, acerca de la naturaleza de este segundo componente para comprender la complejidad de los mecanismos regulatorios de la sinapsis.

Los receptores sinápticos

Si la terminal presináptica está especializada en la liberación rápida del transmisor, la membrana postsináptica dispone de estructuras especializadas en su recepción. Por ello, estas especializaciones contienen las proteínas receptoras que son activadas específicamente por los neurotransmisores. Es fundamental destacar que la acción de un neurotransmisor no se debe a su propia molécula, sino al receptor correspondiente al cual se une. En otras palabras, la función del neurotransmisor es activar la proteína receptora específica con la que se acopla físicamente, la cual será la responsable de desencadenar el efecto fisiológico. Cada neurotransmisor tiene una variedad de receptores, cada uno con diferentes mecanismos de acción, propiedades farmacológicas y distribución anatómica. Por lo tanto, la actividad neuronal depende de la interacción precisa entre los neurotransmisores que recibe y la gama de receptores que expresa.

Probablemente, el sistema sináptico mejor conocido sea la unión neuromuscular, que utiliza la acetilcolina como sustancia transmisora (véase la figura 5). Sin embargo, circunscribiéndonos al sistema nervioso central, la inmensa mayoría de las sinapsis excitadoras usan el ácido glutámico como neurotransmisor, mientras que otro aminoácido, el GABA, es el liberado en la mayoría de las sinapsis inhibitorias. Por ello, en las sinapsis excitadoras se acumulan los receptores de glutamato, mientras que en las inhibidoras lo hacen los receptores de GABA.

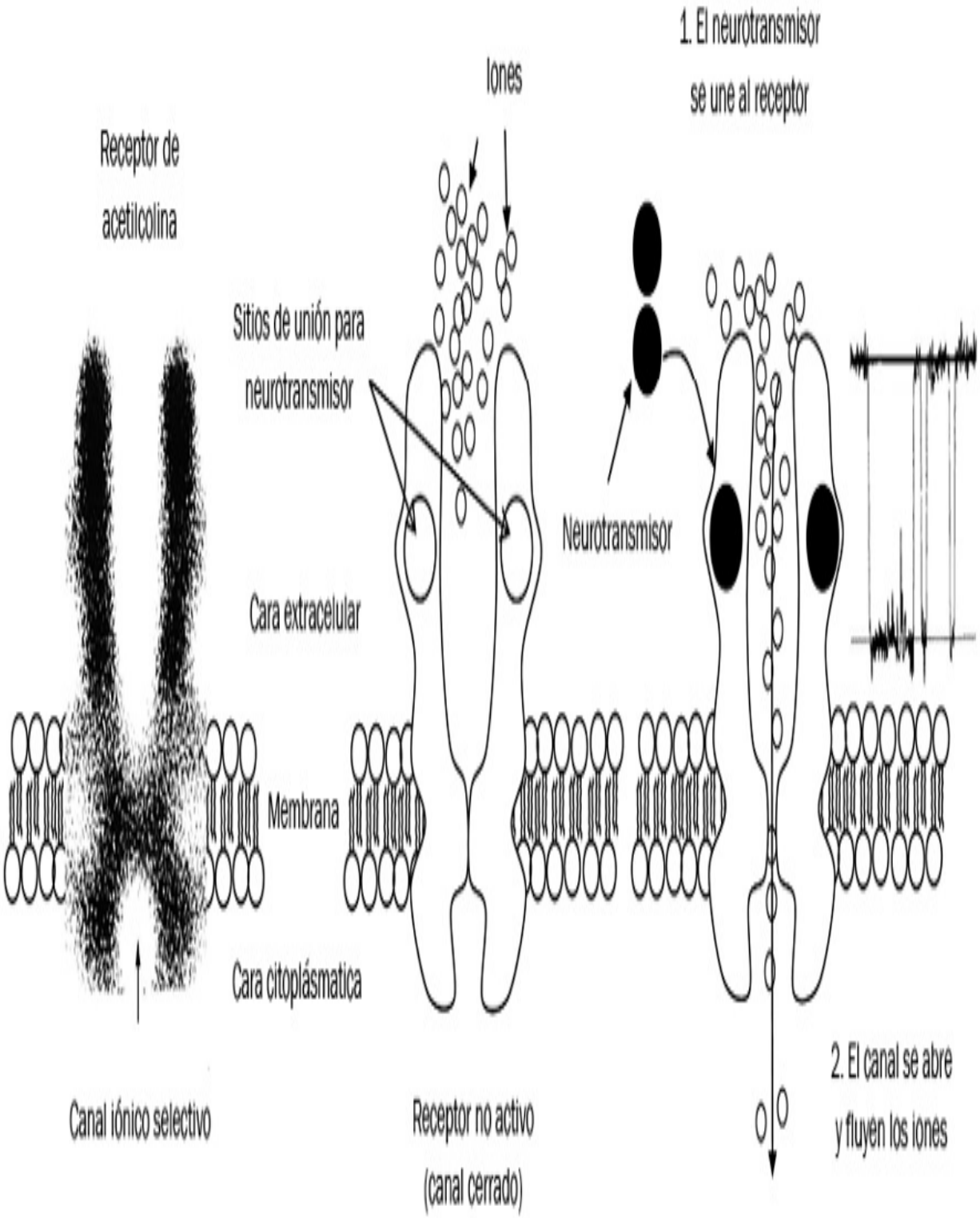
Curiosamente, ambas sinapsis pueden ser diferenciadas morfológicamente al ser observadas con microscopía electrónica. Por un lado, las sinapsis excitadoras presentan una ancha zona submembranaria de alta densidad electrónica, como la expuesta en la figura 1, mientras que en las inhibidoras esta banda es más delgada. Esto hace que el aspecto de las sinapsis excitadoras sea asimétrico si se comparan las especializaciones pre- y postsinápticas, mientras que las inhibidoras presentan un aspecto más uniforme y simétrico. De este modo, las sinapsis pueden ser clasificadas de acuerdo a su apariencia de manera correlacionada con el tipo de receptores que presentan. El origen de la densidad postsináptica (así llamada, postsynaptic density, PSD) tan llamativa en las sinapsis excitadoras se debe a que, además de los receptores propiamente dichos, allí se dispone una colección de otras proteínas que modulan la actividad de los receptores y que forman un auténtico andamiaje molecular. Entre ellas, se encuentran proteínas kinasas y fosfatasas, involucradas en la transducción de señales, proteínas de anclaje al citoesqueleto, etc. De hecho, un reciente análisis proteómico ha identificado hasta 70 proteínas asociadas a una única molécula del receptor de NMDA (un tipo de receptor glutamatérgico).

Atendiendo a su estructura y modo de acción, los receptores sinápticos pueden ser clasificados en dos grandes grupos. Por un lado, los receptores ionotrópicos son canales iónicos que se abren cuando el neurotransmisor se une a ellos. Es decir, son estructuras proteicas cuyo diseño molecular determina la existencia de un poro o canal iónico que en condiciones de reposo se encuentra cerrado, pero cuando el neurotransmisor se “pega” a su receptor, se produce una serie de cambios conformacionales en la proteína y el canal iónico se abre. Así, los iones fluyen por este canal produciendo el cambio de polarización de la membrana postsináptica. Por otro, los receptores metabotrópicos se caracterizan por activar un sistema de segundos mensajeros a través de su acoplamiento a un sistema complejo de señalización que se inicia mediante su interacción con una proteína G. Esta acción puede acabar provocando la interacción secundaria con un canal iónico o bien con otras proteínas efectoras. El resultado de la activación de un

receptor puede ser la excitación o la inhibición de la neurona postsináptica dependiendo de las características funcionales y la distribución subcelular de cada uno de los receptores, independientemente del tipo de neurotransmisor. Esta diversidad funcional es importante por cuanto con unos pocos neurotransmisores se puede obtener una gran variedad de acciones.

Figura 5

A la izquierda aparece la imagen obtenida mediante microscopía electrónica de alto voltaje del receptor nicotínico de acetilcolina. En el centro y a la derecha se presentan esquemas del mismo receptor antes y tras unir moléculas del neurotransmisor, lo que provoca la apertura del canal iónico, por el que, al fluir iones, permite el paso de corriente a través de la membrana celular que puede ser detectada con un amplificador de patch-clamp.


1. El neurotransmisor
se une al receptor
Iones
Receptor de
acetilcolina
Sitios de unión para
neurotransmisor
Neurotransmisor
Cara extracelular
Membrana
Cara citoplásmatica
2. El canal se abre
y fluyen los iones
Canal iónico selectivo
Receptor no activo
(canal cerrado)

Fuente: Elaboración propia.

Algunos neurotransmisores ejercen su acción activando exclusivamente receptores de tipo metabotrópico. Es el caso de la mayor parte de las monoaminas (dopamina, adrenalina y noradrenalina) y los cannabinoides. Sin embargo, otros neurotransmisores, como los aminoacídicos (glutamato y GABA), acetilcolina, ATP y serotonina, actúan tanto sobre receptores ionotrópicos como metabotrópicos que específicamente reconocen un solo neurotransmisor.

Los receptores de neurotransmisores comparten la característica de que son proteínas integrales de membrana, con dominios polipeptídicos que atraviesan varias veces la membrana neuronal. En la región extracelular se organiza el sitio de reconocimiento del neurotransmisor (véase la figura 4). Los receptores ionotrópicos forman el canal iónico mediante la asociación de varias subunidades proteicas de tal manera que cuando unen el neurotransmisor sufren una reorganización que provoca la apertura del canal. Por ello, estos receptores producen señalización de forma rápida y de corta duración (unos pocos milisegundos). A esta familia pertenecen los receptores de acetilcolina y glutamato (excitatorios) y de GABAA y glicina (inhibitorios). El origen excitatorio o inhibitorio de estos receptores se basa en el hecho de que los canales iónicos que forman dejan pasar iones cargados positivamente o cationes (como sodio, potasio y calcio) o cargados negativamente —aniones— (cloro), respectivamente, provocando la despolarización o la hiperpolarización de la membrana en reposo. La mayoría de los genes que codifican las subunidades que componen estos receptores se han clonado en la actualidad, poniéndose de manifiesto la existencia de una gran diversidad genética, no solo porque diversos genes codifican diversas subunidades, sino también porque cada una de estas puede existir en varias configuraciones, generadas por mecanismos genéticos que aumentan la diversidad proteica. Se ha comprobado que la presencia de una u otra isoforma en un receptor genera propiedades funcionales diferentes en este. Este hecho dota al sistema de múltiples grados de libertad que posibilitan la existencia de una gran capacidad de regulación.

Si nos situamos en una sinapsis prototípica, podemos definir la secuencia de eventos que tienen lugar sucesivamente para que el mensaje (información) fluya

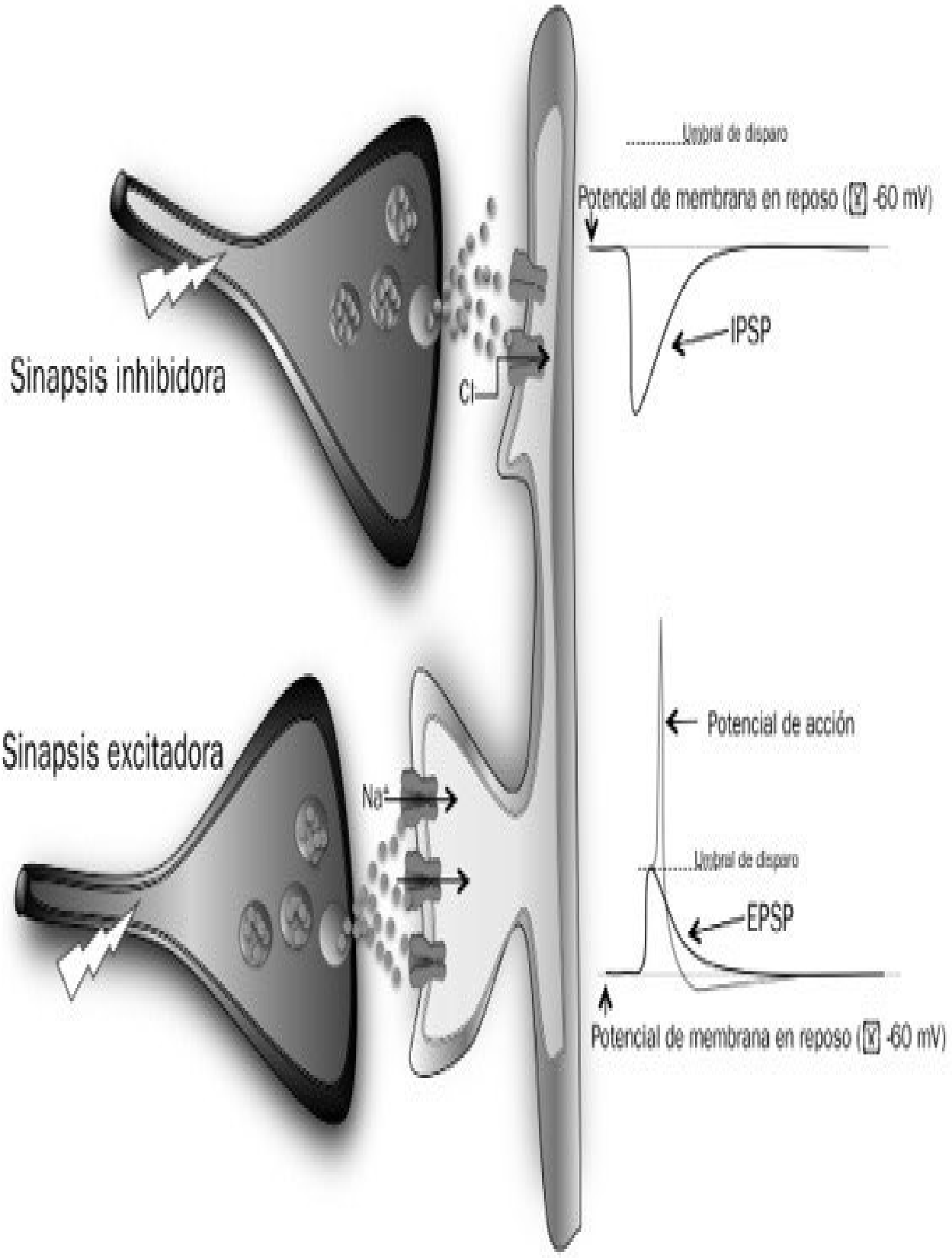
de una neurona a otra. Por un lado, el neurotransmisor es liberado al espacio sináptico cuando un potencial de acción invade la terminal presináptica produciendo una despolarización de la membrana presináptica suficiente como para que los canales de calcio presinápticos se abran, entre calcio al interior del terminal y provoque la exocitosis vesicular (véase la figura 6).

Así, las moléculas del neurotransmisor que se vierten a la hendidura sináptica desde las vesículas sinápticas cuando se funden con la membrana, se difunden rápidamente por la brecha sináptica uniéndose a sus receptores postsinápticos. Si estos receptores son ionotrópicos, entonces se producen aperturas del canal iónico asociado, permitiéndose el flujo iónico y un cambio en el potencial de membrana de la neurona postsináptica. Si este cambio es despolarizante (caso, por ejemplo, de los receptores de acetilcolina y glutamato, que permean sodio, potasio y calcio), entonces la excitabilidad de la neurona aumenta al inducirse una despolarización de la membrana conocida como potencial postsináptico excitatorio (o EPSP, por sus siglas en inglés). El potencial de membrana eventualmente puede alcanzar el umbral de disparo generándose potenciales de acción. Si el cambio es hiperpolarizante (caso de receptores de GABA, cuyo canal iónico es permeable al cloro), la excitabilidad de la neurona decrece, por lo que disminuye la posibilidad de que esta dispare al alejarse del umbral de disparo. En este caso se genera un potencial postsináptico inhibitorio (o IPSP, por sus siglas en inglés). Los diversos pasos que median desde la llegada del potencial de acción a la terminal presináptica y la generación de la respuesta en la postsináptica generan un retraso variable (0,3-5 ms), que se denomina retraso sináptico.

Otros receptores, los metabotrópicos, presentan una estructura molecular distinta y controlan la actividad de canales iónicos secundariamente a la generación de segundos mensajeros. Mediante este sistema, la acción de los receptores metabotrópicos puede estar preservada por periodos más largos (de segundos a minutos). Esta familia incluye los receptores α- y β-adrenérgicos, dopaminérgicos, de serotonina, muscarínicos de acetilcolina, metabotrópicos de glutamato, GABAB y cannabinoides, así como de neuropéptidos (VIP, opioides, sustancia P) y sustancias olorosas. Estos receptores se acoplan a proteínas G de diferentes características, por lo que son también conocidos como receptores acoplados a proteína G, las cuales se activan cuando el receptor une neurotransmisor.

Figura 6

Esquema de las respuestas sinápticas tras la liberación de un neurotransmisor en la sinapsis. Los dos tipos de sinapsis, inhibidora (superior), que contacta sobre la dendrita directamente, y excitadora (inferior), que normalmente hace contacto con una protuberancia denominada espina dendrítica. La invasión de la terminal presináptica por un potencial de acción que viaja por el axón provoca la entrada de ion calcio a la terminal a través de los canales de calcio. Este ion pone en marcha la maquinaria exocitótica que culmina con la rápida liberación del neurotransmisor a la hendidura sináptica. El neurotransmisor liberado se une a los receptores de neurotransmisores presentes en la terminal postsináptica, provocando un potencial sináptico. Si la sinapsis es inhibidora, libera un neurotransmisor inhibidor (por ejemplo, GABA), cuyos receptores dejan pasar el ion cloro (cargado negativamente). Esto hace que la membrana se hiperpolarice, alejando su valor de polarización del umbral de disparo. Si por el contrario la sinapsis es excitadora (por ejemplo, libera glutamato), los receptores dejan pasar iones sodio o calcio (cargados positivamente) y la membrana se despolariza, acercando su valor al umbral de disparo, el cual, al ser alcanzado, hace que se genere un potencial de acción que viajará por el axón de esta neurona hasta invadir las terminales sinápticas que la conectan con otras neuronas.


Umbral de disparo
Potencial de membrana en reposo (-60 mV)
IPSP
Sinapsis inhibidora
Cl⁻
Sinapsis excitadora
Na⁺
Potencial de acción
Umbral de disparo
EPSP
Potencial de membrana en reposo (-60 mV)

Fuente: Elaboración propia.

En general, estas proteínas G tienen a su vez proteínas efectoras mediante la cuales ejercen la acción. Las tres más frecuentemente representadas son: la adenilato ciclasa, que produce la síntesis de cAMP; la fosfolipasa C, que produce la hidrólisis de fosfolípidos a inositol trifosfato (IP3) y diacilglicerol; y la fosfolipasa A2, que produce la síntesis de ácido araquidónico. Estos compuestos representan una colección de segundos mensajeros que producen su acción biológica, bien actuando directamente sobre canales iónicos, bien a través de diversas proteínas kinasas, que modulan la actividad de los canales iónicos mediante su fosforilación. Este último modo es central en el entendimiento de la acción de estos sistemas, dado que cada proteína kinasa posee numerosas dianas, por lo que pueden producir una enormidad de efectos. La acción de los receptores metabotrópicos conlleva alteraciones de las propiedades de la membrana celular que no solo provocan cambios en la excitabilidad neuronal al modular los canales dependientes de voltaje, sino también pueden alterar la respuesta a los neurotransmisores durante tiempos prolongados, al modular la actividad de los receptores ionotrópicos. Por ello, se dice que los receptores metabotrópicos ejercen una acción moduladora de la transmisión sináptica. Efectivamente, estos receptores también están involucrados en la regulación de la liberación de neurotransmisores, al situarse igualmente en la terminal presináptica.

Capítulo 4

Los neurotransmisores

Hasta ahora se han ido mencionando varias sustancias que ejercen una labor neurotransmisora en el sistema nervioso. Pero ¿cuántos neurotransmisores existen? La respuesta es bastante indefinida, porque el concepto de neurotransmisor es difuso y cada día aparecen funciones para nuevas sustancias a las que podrían adscribírseles una función transmisora. Ciertamente, ha existido una enorme evolución en el conocimiento acerca de los neurotransmisores desde mediados del siglo XX, donde únicamente se aceptaban como tales la acetilcolina y noradrenalina. De esta forma, en el último tercio del pasado siglo se han ido acumulando evidencias acerca del papel neurotransmisor en el sistema nervioso de los vertebrados de una serie de sustancias que van desde simples aminoácidos (glutamato y GABA) hasta las aminas biógenas (dopamina, serotonina), incluso a neuropéptidos (como la sustancia P).

En la tabla 1 se presentan los que se pueden considerar más importantes y en la tabla 2 los diferentes tipos de receptores para neurotransmisores con sus agonistas y modo de acción. En general, la mayor parte de las sinapsis excitadoras del sistema nervioso central usan el ácido glutámico como agente neurotransmisor, mientras que las inhibitorias utilizan el ácido g-aminobutírico (GABA). Estos dos neurotransmisores son aminoácidos bastante parecidos entre sí. Al contrario que el GABA, el ácido glutámico es un aminoácido esencial muy abundante; forma parte de las proteínas y, por tanto, está muy concentrado en la sangre y en todas las células. En el cerebro se encuentra perfectamente compartimentalizado, dado su fuerte poder excitador. El ácido glutámico es responsable del sabor a carne o similar que muchos alimentos tienen, al estimular unos receptores específicos presentes en las papilas gustativas. A este sabor, considerado ya como uno de los básicos, junto con los más conocidos ‘dulce, ácido, amargo y salado’ se lo ha denominado umami (‘sabor delicioso’, en japonés). Recientemente, estos receptores han sido identificados y sus genes, clonados, proporcionándose la base molecular para este quinto sabor y poniéndose de manifiesto que existen otras sustancias que sinergizan con el

glutamato para producirlo. El glutamato se utiliza en cocina para potenciar el sabor de ciertas comidas y es conocido el síndrome del restaurante chino, en el que la ingesta excesiva de glutamato hace que este alcance el cerebro en exceso provocando náuseas, entumecimiento, dolor de cabeza y dolor muscular, entre otros varios síntomas.

Tabla 1

Principales neurotransmisores

MOLÉCULA TRANSMISORA	EFECTO	LOCAI
Acetilcolina (ACh)	Inhibidor, excitador	SNC, u
Serotonina o 5-Hydroxytryptamina (5-HT)	Inhibidor, excitador	SNC, o
Ácido g-aminobutírico (GABA)	Inhibidor	SNC
Ácido glutámico (Glu)	Excitador	SNC
Glicina (Gly)	Inhibidor, excitador	Médula
Noradrenalina (norepinefrina) Adrenalina (epinefrina)	Excitador	SNC, n
Dopamina	Inhibidor, excitador	SNC
Adenosina	Inhibidor, excitador	SNC, n
ATP	Inhibidor, excitador	Neuron
Óxido nítrico (NO)	Inhibidor, excitador	SNC, tı

Tabla 2

Neurotransmisores y sus tipos de receptores

CATEGORÍA	AGONISTA	ABREVIATURA	MODO DE
Metabotrópica	Ionotrópica		
Aminoácidos	Glutamato	Glu	Metabotróp
Aminoácidos	Gamma-aminobutirato	GABA	GABAB
Aminoácidos	Glicina	Gly	-
Acetilcolina	Acetilcolina	Ach	Muscarínic
Monoaminas	Dopamina	DA	Dopaminérg
Monoaminas	Norepinefrina (noradrenalina)	NE	Adrenérgic
Monoaminas	Epinefrina (adrenalina)	Epi	Adrenérgic
Monoaminas	Serotonina (5-HT)	5-HT	Serotoninér
Monoaminas	Histamina	H	Histaminérg
PP: gastrinas	Cholecystokinina	CCK	Cholecystok
PP: neurohipofisarios	Vasopresina	AVP	Vasopresina
PP: neurohipofisarios	Oxitocina		Oxitocina
PP: neuropéptidos	Neuropéptido Y	NY	Neuropéptic
PP: opioides	Dinorfina		Dinorfina
PP: opioides	Endorfina		Endorfinas
PP: opioides	Enkefalina		Enkefalinas
PP: secretinas	Secretina		Secretina
PP: secretinas	Motilina		Motilina
PP: secretinas	Glucagón		Glucagón
PP: secretinas	Péptido intestinal vasoactivo	VIP	VIP
PP: somatostatina	Somatostatina		Somatostati
SS: tachykinina	Sustancia P		Sustancia P
Gas	Óxido nítrico	NO	Guanylyl cy
Cannabinoides	Anandamida	AEA	Endocannab

ATP	Adenosina trifosfato	ATP	P2Y12

Capítulo 5

La plasticidad sináptica

La codificación de los impulsos nerviosos en mensajes químicos, y viceversa, que tiene lugar en cada uno de nuestros contactos sinápticos es un fenómeno enormemente llamativo. Pero la propiedad más extraordinaria de las sinapsis no es que sean capaces de transmitir la información fielmente de una neurona a otra, sino el hecho de que estas estructuras pueden alterar enormemente la eficacia con la que realizan este trabajo. Esta propiedad se conoce como plasticidad sináptica y no es sino la capacidad de la sinapsis para modificar su respuesta de forma dependiente de su actividad.

Se piensa que el fenómeno plástico es el mecanismo por el cual el cerebro es capaz de aprender. Si se piensa bien, la capacidad de almacenar información en el cerebro ha de residir en la capacidad de modificación de los circuitos cerebrales, cuya actividad está regida por la comunicación entre las neuronas que los componen, es decir, por la transmisión sináptica. Si la comunicación neuronal fuera rígida, poseeríamos un cerebro rígido que siempre funcionaría igual, por tanto, incapaz de adaptarse a la información que le llega. En la actualidad, se conocen con bastante aproximación los mecanismos moleculares que subyacen a los cambios de efectividad sináptica: variaciones en la liberación del neurotransmisor, modificaciones de la velocidad de inserción-retirada de receptores postsinápticos, así como la generación de sinapsis nuevas que son estabilizadas o no de acuerdo a su actividad y que es la base de la adquisición y del almacenaje de la información en nuestro cerebro.

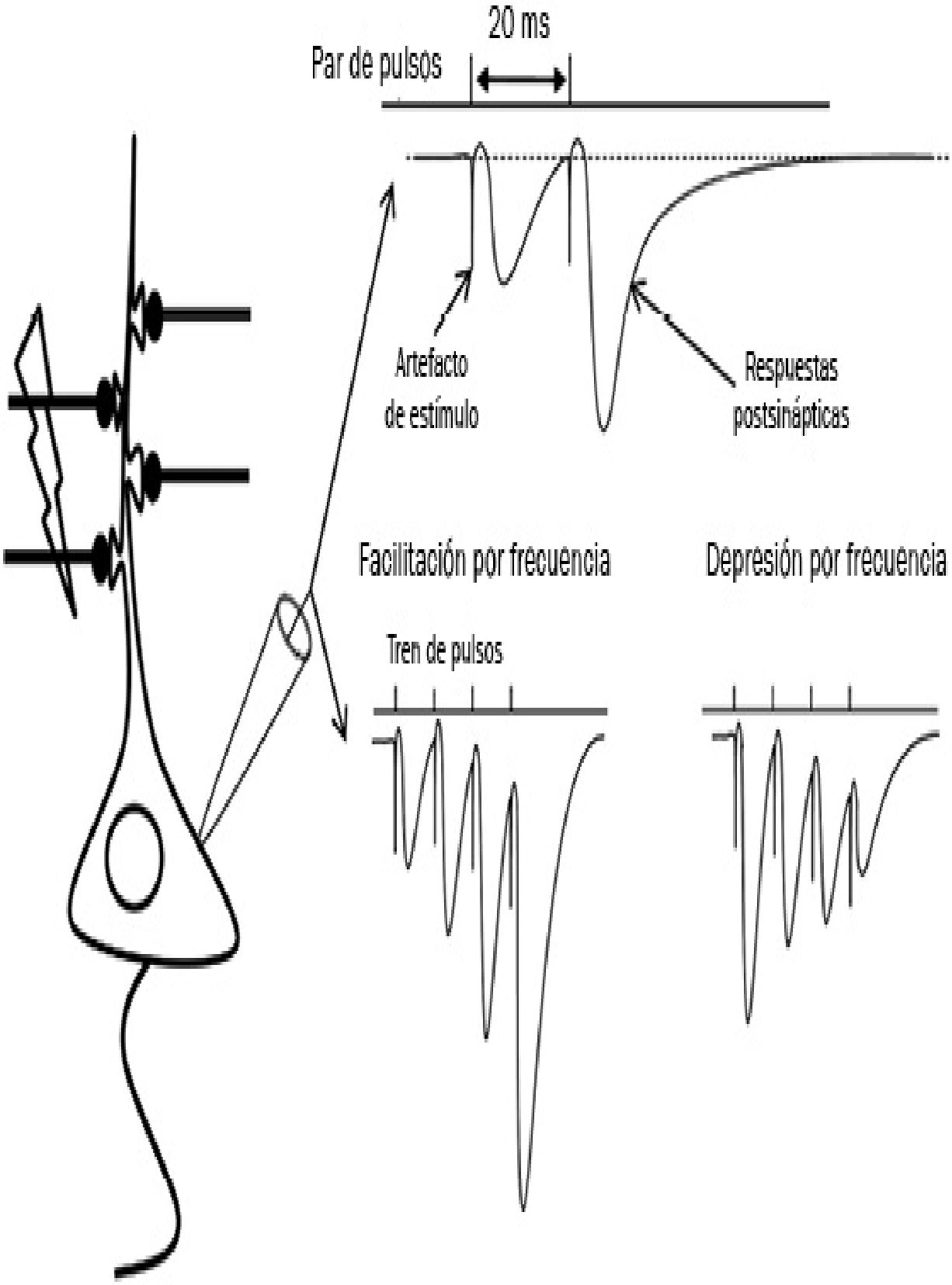
Existen varias formas de plasticidad sináptica que tienen distintas características, distintas fuentes de inducción, sitios de expresión y bases moleculares. Por ejemplo, una determinada actividad de la terminal presináptica puede provocar cambios en la eficacia de la transmisión sináptica, que pueden durar desde

decenas de milisegundos hasta algunos minutos. Este tipo de plasticidad es conocido como de corta duración y puede ser tanto potenciadora como depresora. Quizá esta sea la forma más simple de plasticidad sináptica y puede ser observada cuando dos potenciales de acción llegan a la terminal presináptica con un corto intervalo entre ellos (véase la figura 7).

En numerosos casos, la respuesta postsináptica al segundo impulso se puede ver o potenciada o deprimida respecto a la primera respuesta. Que tenga uno u otro signo depende del tipo de sinapsis y, algunas veces, de la longitud del intervalo con el que se presentan las dos activaciones. En algunas sinapsis, la segunda respuesta es significativamente mayor que la primera cuando el intervalo es de 30-500 ms. El mecanismo puede ser múltiple, pero el más extendido parece deberse al nivel residual de calcio en la terminal sináptica, dejado por el primer impulso, cuando llega el segundo. De esta manera las dos señales de calcio, la residual y la inducida por el segundo impulso, se suman, produciendo un aumento en la probabilidad de la liberación de neurotransmisor, que conlleva que haya un mayor número de terminales sinápticos que liberan y que, por tanto, se genere una respuesta postsináptica mayor. Este fenómeno tiene su máximo exponente cuando la sinapsis es activada con un tren de estímulos, produciéndose lo que se conoce como facilitación por frecuencia (véase la figura 7). Sin embargo, lo que se observa en algunas sinapsis es una reducción de la segunda respuesta comparada con la primera, lo que es más evidente en respuesta a trenes de activación.

Figura 7

Plasticidad sináptica de corta duración. Cuando las terminales sinápticas son activadas con pares de pulsos o trenes de potenciales de acción de determinada frecuencia, la eficacia de la transmisión se ve alterada, lo que se evidencia por la distinta amplitud de las respuestas sucesivas registradas electrofisiológicamente de la neurona postsináptica. En la parte superior, las sinapsis han sido activadas por 2 pulsos con un intervalo de 20 ms. La segunda respuesta puede duplicar en amplitud a la primera. En la parte inferior, las sinapsis han sido activadas con una sucesión de 4 pulsos con frecuencias de 25 Hz. Algunas sinapsis presentan una facilitación clara de la respuesta, mientras que otras sufren una depresión. Los mecanismos que controlan este tipo de plasticidad son preferentemente presinápticos (véase el texto).


20 ms
Par de pulsos
Artefacto
de estímulo
Respuestas
postsinápticas
Facilitación por frecuencia
Depresión por frecuencia
Tren de pulsos

Fuente: Elaboración propia.

Los mecanismos de este fenómeno depresivo pueden ser múltiples, como la desensibilización de los receptores postsinápticos por la exposición inicial al neurotransmisor, la depleción de vesículas sinápticas en la terminal, etc. El resultado es que la activación secuencial de la neurona postsináptica obedece a una especie de código de frecuencia, de cuyo valor depende la magnitud de la transferencia de información.

Sin embargo, la forma de plasticidad sináptica que más interés ha generado en las pasadas décadas se caracteriza por presentar una duración extraordinariamente larga y por ello se conoce como potenciación de larga duración (o LTP, por sus siglas en inglés). Este fenómeno plástico se considera la base del aprendizaje y constituye el modelo prototípico para desentrañar las bases moleculares del aprendizaje y la memoria.

A principios del siglo XX, Cajal indicaba sabia y premonitoriamente que “las conexiones sinápticas de las neuronas que median el comportamiento no son fijas, sino que se modifican con el aprendizaje, estas conexiones persisten y sirven de componentes elementales de almacenamiento de la memoria”. Aunque sin ninguna evidencia, con ello dejaba sentado su convencimiento de que las bases del aprendizaje y la memoria había que buscarlas en las propiedades cambiantes de las conexiones sinápticas. El estudio de estas propiedades, en términos de operaciones que las neuronas realizan y las diversas propiedades sinápticas, ha constituido, y aún lo hace, una era en la neurociencia moderna. De hecho, varios neurocientíficos buscaron demostrar experimentalmente los asertos de Cajal. En 1973, en la Universidad de Oslo, los investigadores Terje Lømo y Tim Bliss descubrieron que la eficacia de las sinapsis podía cambiar de acuerdo a su propia historia (en términos de actividad desarrollada), perdurando ese cambio por largos periodos de tiempo, fenómeno que más tarde se bautizó como LTP. Este fenómeno generó un sinfín de expectativas por cuanto Donald Hebb había reforzado unos años antes las ideas de Cajal en su libro acerca de la teoría neurofisiológica de la organización del comportamiento.

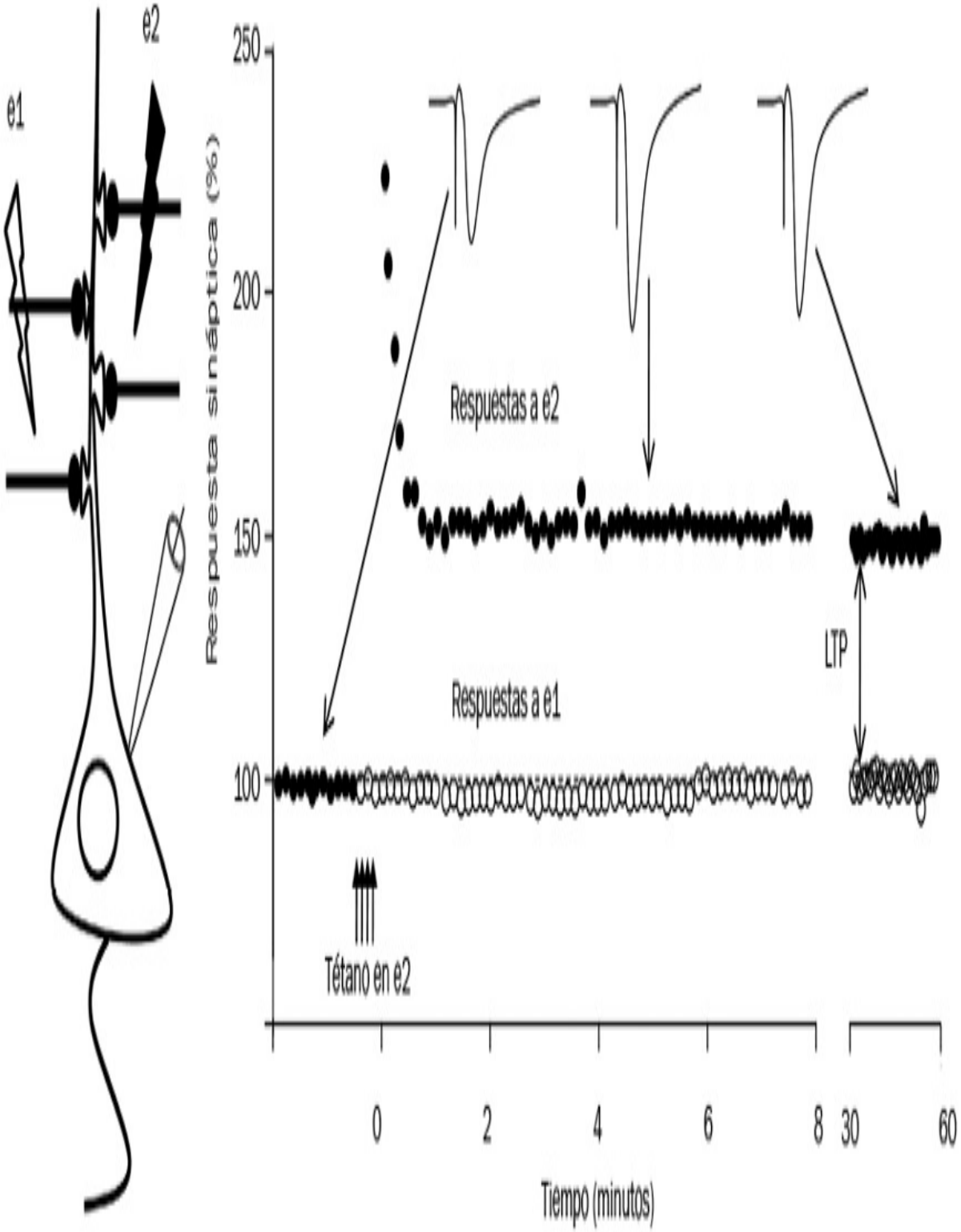
Si tuviéramos que describir en qué consiste la LTP, podríamos decir que la eficacia con la que una sinapsis transmite información de una célula a otra

aumenta después de que esa sinapsis haya experimentado una activación adecuada y con características determinadas. Existen diversos protocolos de generación de LTP que se adecuan y a la vez definen sus propiedades más importantes. El más simple consiste en la activación repetida (por ejemplo, mediante un tren de estímulos, llamado tétano) de las terminales presinápticas (véase la figura 8). El resultado es que la respuesta sináptica, tras evidenciar una potenciación transitoria (que corresponde a la facilitación por frecuencia, plasticidad de origen presináptico y de la que se ha hablado anteriormente), deja paso a una respuesta incrementada que perdura en el tiempo y que solo ocurre en las sinapsis activadas durante el tétano. Se establece así un nuevo régimen de trasmisión de la información que presenta una mayor eficacia justamente en esas sinapsis que han sido activadas en el proceso.

El mecanismo molecular por el que este fenómeno tiene lugar es conocido y depende de la activación de un tipo de receptores de glutamato, conocido como receptor de NMDA (N-metil-D-aspartato) (véase la figura 9).

Figura 8

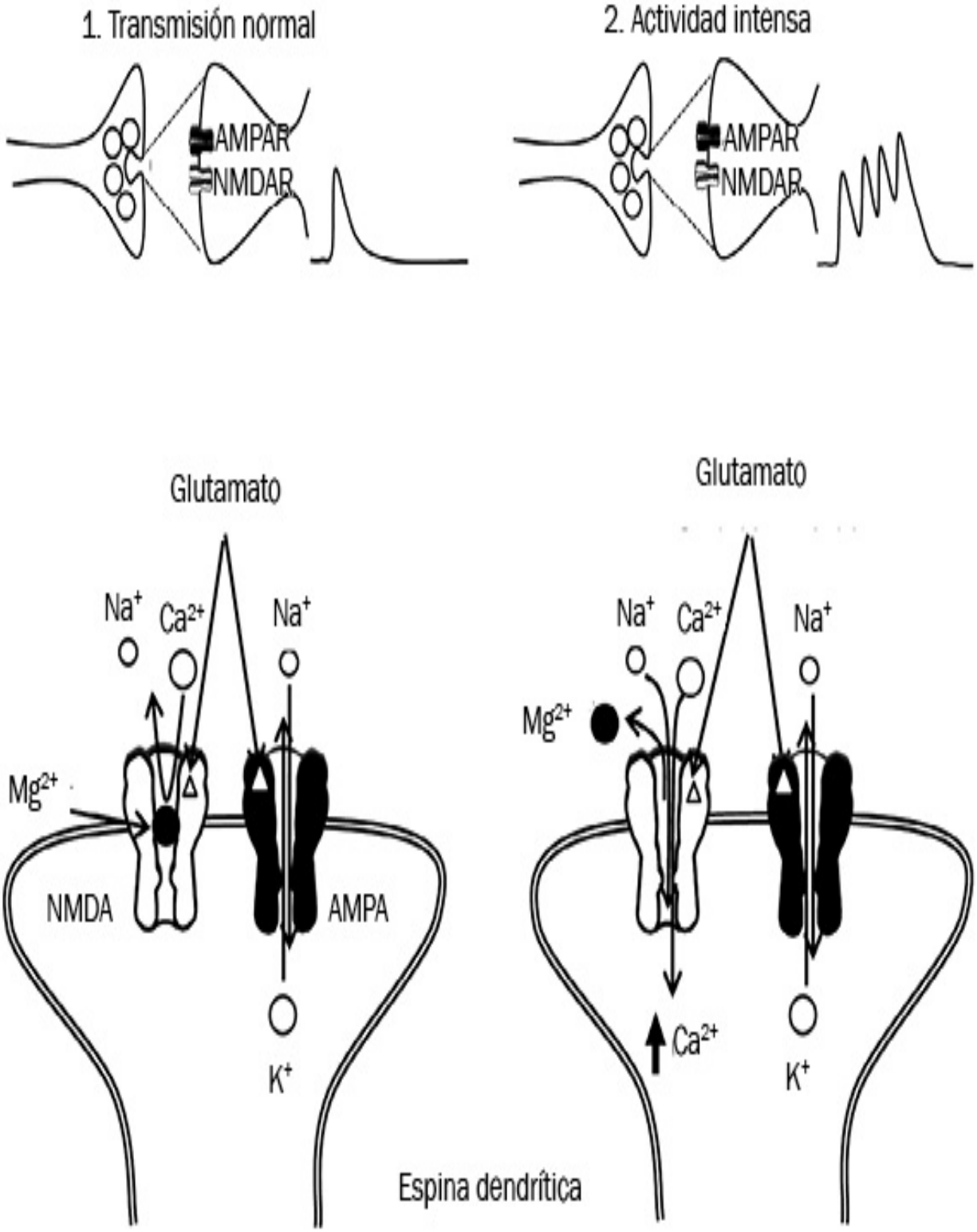
Plasticidad sináptica de larga duración, el caso de la LTP. En el panel se presenta el curso temporal de la amplitud de los potenciales sinápticos en respuesta a estimulaciones alternantes de dos entradas (e1 y e2). Cuando en una de ellas se aplica un tétanos (por ejemplo 25 pulsos a 100 Hz), tras una potenciación transitoria debido a la facilitación por frecuencia, la amplitud de las respuestas sucesivas se ve incrementada notablemente de forma perdurable únicamente en la vía estimulada por el tétanos (e2). A este tipo de potenciación se la denomina potenciación de larga duración o LTP.


e1
e2
250
200
150
100
Respuesta sináptica (%)
Respuestas a e2
Respuestas a e1
LTP
Tétano en e2
0
2
4
6
8
30
60
Tiempo (minutos)

Fuente: Elaboración propia.

Figura 9A

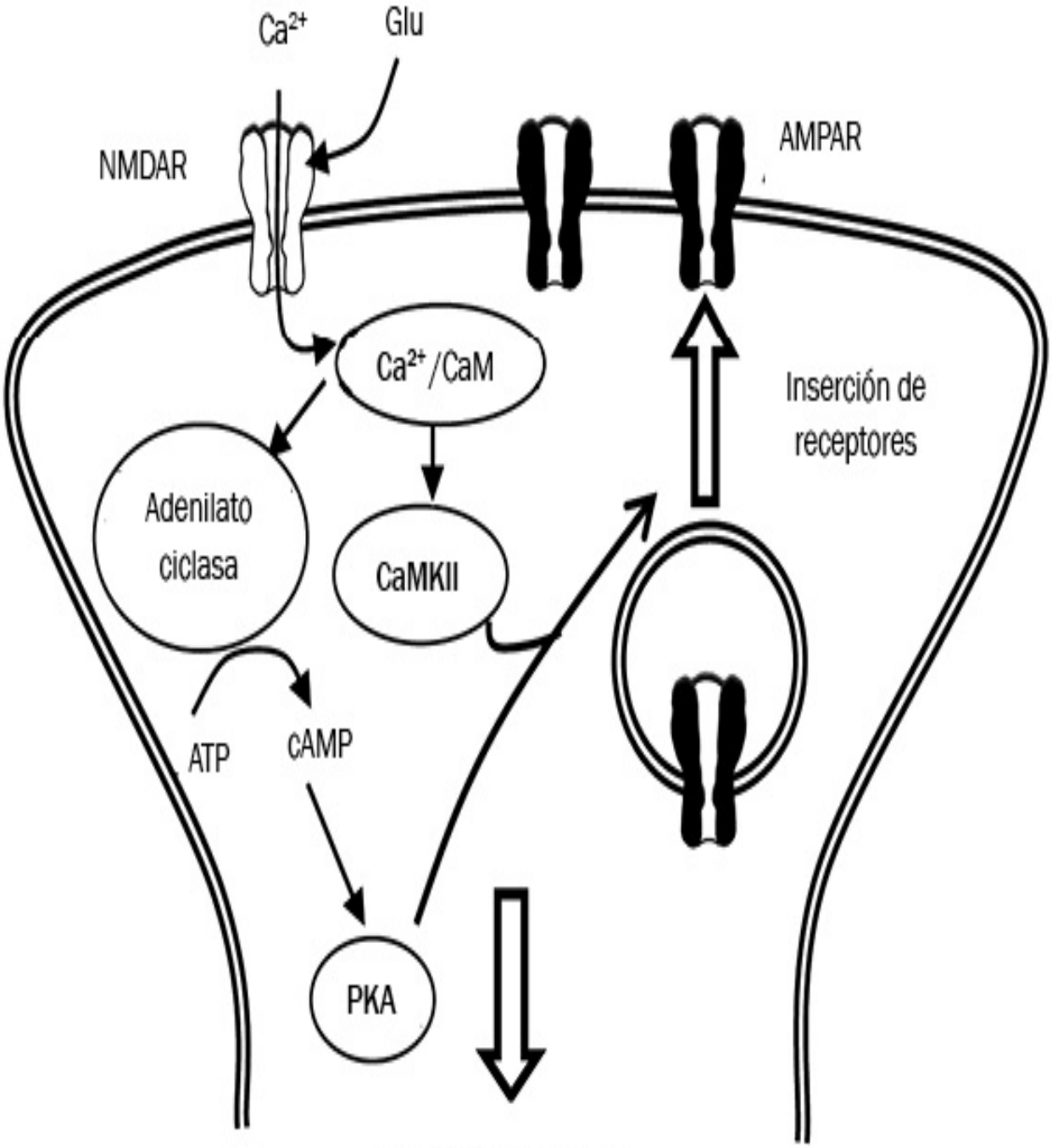
Mecanismos moleculares de generación de plasticidad de la larga duración. La LTP presenta una serie de características (véase texto) debido a la existencia de un tipo de receptor de glutamato, los receptores de N-metil-D-aspartato (NMDA), que en condiciones de reposo se encuentran bloqueados por el ion magnesio, abundante en el líquido extracelular. En condiciones normales la comunicación neuronal (1) se verifica por la activación de los receptores de AMPA (otro tipo de receptor de glutamato). Sin embargo, cuando se activa reiterativamente la sinapsis (2), el terminal postsináptico se despolariza, expulsando al magnesio de su sitio de unión en el canal del receptor de NMDA, que empieza a permear calcio al interior celular (derecha).


1. Transmisión normal
AMPAR
NMDAR
2. Actividad intensa
AMPAR
NMDAR
Glutamato
Na+
Ca2+
Na+
Mg2+
NMDA
AMPA
K+
Glutamato
Na+
Ca2+
Na+
Mg2+
Ca2+
K+
Espina dendrítica

Fuente: Elaboración propia.

Figura 9B

El incremento de calcio en la terminal postsináptica desencadena una serie de reacciones enzimáticas que llevan a cambios estructurales tempranos (inserción de nuevos receptores de AMPA en la membrana, con el consiguiente aumento de la respuesta sináptica) y más tardíos, que involucran activación de la expresión génica y síntesis de proteínas, que estabiliza la potenciación sináptica producida.



Señalización al núcleo:
expresión de genes,
nuevas sinapsis...

Fuente: Elaboración propia.

Este tipo de receptor de glutamato tiene dos características especiales. La primera es que en reposo presenta su canal iónico bloqueado por el magnesio que se encuentra normalmente en el medio. La segunda es que es altamente permeable al calcio. Por la primera característica, este receptor es muy poco funcional cuando la transmisión sináptica se verifica con regímenes de activación bajos, mientras que, cuando tiene lugar una activación intensa o repetida, la despolarización que experimenta la célula postsináptica, al activar los otros receptores de glutamato (por ejemplo, los de AMPA), produce el desbloqueo del canal iónico porque la disminución de polarización de la membrana hace que el magnesio sea expulsado del canal. Entonces tiene lugar la entrada de calcio, con el consecuente aumento de concentración en la terminal sináptica (véase la figura 9A). El calcio es un segundo mensajero capaz de activar una serie de efectores, como proteínas kinasas (por ejemplo, la kinasa dependiente de calcio y calmodulina) y fosfatasas, cuya conjunción provoca toda una cascada de fenómenos (véase la figura 9B). El primero es que disparan la inserción de nuevos receptores en la membrana postsináptica, lo que induce el rápido incremento en la repuesta de esa sinapsis al mismo estímulo. A este fenómeno se lo conoce como fase temprana de la inducción de LTP. Pero igualmente, y confluyendo con otras señales, se produce una comunicación con el núcleo donde se induce la activación de factores de transcripción que aumentan la expresión de genes específicos. Ello resulta en la síntesis de más receptores y la generación de nuevos contactos sinápticos, cursando también con alteraciones morfológicas. De hecho, hay evidencias que indican que estos cambios en la transmisión sináptica involucran una profunda regulación de todo el proteoma sináptico. Esta fase de la LTP requiere de la síntesis de proteínas y se conoce como su fase tardía.

En general, la LTP presenta varias propiedades que la hacen acreedora de ser un modelo de sistema mnemónico. En primer lugar, es específica de la sinapsis que ha sufrido la “experiencia” (en forma de sobreactivación o actividad repetida). En segundo lugar, presenta fenómenos de asociatividad, mediante el cual, para que una entrada produzca la potenciación de las sinapsis que establece, la neurona postsináptica ha de activarse simultáneamente (despolarizarse). Otra propiedad, que es un corolario de la anterior, es la cooperatividad. Esta consiste

en que varios estímulos débiles, incapaces de provocar por sí solos la potenciación de una sinapsis, pueden inducir la potenciación de manera colectiva. Por último, y tal vez lo más importante, este tipo de plasticidad es perdurable; puede durar desde minutos hasta meses, y probablemente toda la vida, provocando un régimen de actividad en el circuito distinto al que había antes de provocarse esa activación, lo que codificaría la memoria que ha provocado esa actividad.

Finalmente, al igual que la plasticidad de corta duración como la que se observa durante un tren de pulsos puede resultar en reducción de las respuestas, existe una forma de depresión sináptica de larga duración, denominada LTD (siglas en ingles de long term depression), que representa lo contrario que la LTP: la depresión de la comunicación neuronal de manera perdurable. Atendiendo al mecanismo, la LTD se genera de una forma similar, donde el nivel de la concentración de calcio alcanzado en el terminal postsináptico parece ser fundamental en disparar uno y otro proceso.

Ambas formas de plasticidad, la LTP y la LTD, son distintas caras de la misma moneda y parecen ser esenciales en la estabilización del flujo de información por los circuitos cerebrales.

Todas estas propiedades convierten a la plasticidad sináptica dependiente de la activación del receptor sináptico de NMDA, en la mejor candidata para ser el sistema mediante el cual el cerebro puede aprender y almacenar los datos en forma de memoria. Aunque existen evidencias de que esto es así desde hace bastante tiempo, experimentos más recientes que han usado como modelo la trasmisión sináptica que tiene lugar en el hipocampo, una estructura clásicamente relacionada con los fenómenos de aprendizaje tanto en humanos como en roedores, han provisto de datos que indican que la plasticidad sináptica de larga duración es efectivamente el sistema mnemónico. Veamos.

En primer lugar, investigadores españoles (el grupo de José M. Delgado-García y Agnès Gruart de la Universidad Pablo Olavide) han observado que las respuestas sinápticas se incrementan en el hipocampo de ratones cuando estos son sometidos a un determinado tipo de entrenamiento. Cuando el receptor de NMDA se bloqueó con un agente farmacológico específico, se abortó tanto la potenciación de la transmisión sináptica como el aprendizaje de la tarea. Más sorprendentemente, otros autores encontraron que el aprendizaje provoca la fosforilación específica de determinados residuos aminoacídicos en los

receptores de AMPA del hipocampo, fenómeno asociado con la generación de LTP. Igualmente, algunos estudios han podido demostrar, usando un agente que bloquea una proteína kinasa (la PKC-zeta), que si se elimina la LTP tras haber aprendido una tarea, se elimina también el aprendizaje asociado a la generación de LTP.

Pero quizá la demostración más palmaria que liga un único receptor sináptico y una zona cerebral restringida, la posibilidad de generar LTP y la capacidad global de aprender, viene de la mano de experimentos que han usado las técnicas de transgénesis o modificación genética. El grupo de Susumu Tonegawa, de la Universidad de Harvard, generó un ratón transgénico al que se le eliminó selectivamente el receptor de NMDA de una región del hipocampo, el área CA1. Los autores encontraron que en las sinapsis de esta zona no se podía inducir la LTP, a pesar de que la transmisión sináptica basal era enteramente normal y en otras zonas del hipocampo la generación de LTP era posible. Estos animales presentaron serias deficiencias en la memoria espacial, que en los roedores depende enteramente del hipocampo. Así, los animales con imposibilidad de potenciar las sinapsis de su hipocampo tenían dificultades para aprender/recordar dónde estaba situada la plataforma que los salvaba de nadar en una piscina, mientras que los ratones normales aprendían rápidamente tras unas pocas sesiones de aprendizaje. El hipocampo posee un tipo de neuronas denominadas células de lugar (place cells) que, se piensa, conforman una especie de mapa espacial del entorno que permite al animal situarse y situar los objetos de referencia. De hecho, estas neuronas se activan específicamente cuando el animal se encuentra en un determinado lugar. Se cree que la generación de un mapa con mayor detalle proporciona al animal un mejor conocimiento del medio donde está. Pues bien, los animales sin receptores de NMDA en el área CA1 del hipocampo, y por tanto sin capacidad de generar LTP, presentaron estos mapas significativamente más desorganizados que los animales control. Todos estos datos apuntan a que el receptor de NMDA, y por tanto la plasticidad sináptica que de él depende, es un requisito para el aprendizaje y la memoria.

De estos datos se podría predecir que, si la ausencia de receptores de NMDA y la incapacidad de generar LTP desfavorecen el aprendizaje, la sobreabundancia de estos receptores y la generación de LTP facilitada produciría una mejora de los aspectos cognitivos. Un experimento, enteramente complementario al anterior, lo llevó a cabo hace unos años Joe Tsien, de la Universidad de Princeton, al generar un ratón transgénico en el que la función del receptor de NMDA estaba aumentada. En realidad, lo que se hizo fue sobreexpresar una subunidad de este

receptor, que es abundante durante los periodos juveniles, de aprendizaje intenso, y que tiene la propiedad de permear más calcio al interior celular que los receptores de NMDA formados por otras subunidades. De hecho, se piensa que esta subunidad es la responsable de que aprender ciertas tareas resulte más fácil en las etapas ligadas a la niñez. Estos animales no presentaron ningún tipo de anomalía morfológica aparente; sin embargo, eran capaces de aprender más rápido y mejor que los animales control, hecho que se comprobó al usar diversos paradigmas experimentales, pudiéndose inducir en ellos más fácilmente la plasticidad sináptica. Todo ello refuerza el concepto del papel fundamental jugado por la LTP y el receptor de NMDA en la formación de memorias o el procesamiento de la información.

Los eventos diarios, las experiencias sensoriales, etc., pueden efectivamente debilitar las conexiones sinápticas en algunas circunstancias, mientras que en otras experiencias similares las potencian. De esa manera, las comunicaciones neuronales fluyen más favorecidas en unas direcciones que en otras. Este es el juego sináptico mediante el cual el cerebro parece adquirir y guardar la información.

Más recientemente, el fenómeno de plasticidad sináptica ha sido invocado para explicar procesos de adicción, puesto que este comportamiento sináptico no es sino otra forma de aprendizaje o memoria de larga duración de una experiencia fuertemente motivada. Estudios recientes han demostrado que las sinapsis del sistema mesolímbico (en particular, el núcleo accumbens y el área tegmental ventral), clásicamente involucrado en el procesamiento de refuerzo positivo y comportamientos adictivos, son capaces de alterar la efectividad de sus conexiones sinápticas de forma plástica. Ciertamente, una sola exposición a una droga de abuso, como la cocaína, induce LTP de las sinapsis excitadoras sobre las neuronas dopaminérgicas del área tegmental ventral, incrementando por tanto la estimulación de estas neuronas.

Así, pues, existen fuertes evidencias de que las drogas de abuso interaccionan con los mecanismos de plasticidad sináptica en las neuronas del área tegmental ventral. De hecho, se ha comprobado que la administración in vivo de anfetamina no solo provoca LTP en las sinapsis excitatorias de esta estructura, sino que bloquea la LTD en las mismas sinapsis, lo cual puede potenciar extraordinariamente sus efectos, que se cree que están en la base del fuerte significado motivacional que este tipo de experiencias tiene.

Capítulo 6

La alteración de la transmisión sináptica produce enfermedades cerebrales

La comprensión detallada de la función sináptica ha llevado a que los investigadores determinen que las alteraciones de las vías y mecanismos sinápticos son aspectos del funcionamiento primario cerebral a consecuencia de los cuales se originan innumerables procesos patológicos. Por ello, se ha acuñado el término sinaptopatía para denominar las enfermedades que cursan con una disfunción de actividad sináptica o que surgen de ella. Ello indica que el entendimiento de la función sináptica es de importancia capital a la hora de entender las enfermedades del cerebro y diseñar posibles métodos de intervención terapéutica.

En la tabla 3 se resumen algunos ejemplos de patologías asociadas a los distintos receptores para neurotransmisores, así como su modulación por fármacos que son de uso terapéutico.

Uno de los ejemplos mejor conocidos de enfermedad que conlleva una desconexión sináptica es la miastenia gravis. Esta enfermedad autoinmune es conocida desde 1877 y se produce al desarrollarse autoanticuerpos que reconocen y bloquean el receptor nicotínico de acetilcolina, impidiendo la transmisión sináptica entre las motoneuronas y el músculo. Estos anticuerpos se encuentran en enfermos de miastenia y, además de evitar la interacción entre la acetilcolina y su receptor, parece que aumentan la degradación de este último, provocando una reducción en su número y, por tanto, una flaccidez muscular generalizada, pudiendo afectar a la respiración normal.

Tabla 3

Algunas patologías asociadas a la función sináptica

TRASTORNO	CAUSA
Ansiedad	Baja actividad de las sinapsis inhibidoras (GABA)
Depresión	Bajos niveles de NA y 5-HT; densidad de receptores 5H
Corea de Huntington	Liberación de ácido glutámico aumentada; pérdida de n
Enfermedad de Parkinson	Pérdida de neuronas dopaminérgicas; hiperactividad de
Epilepsia	Desbalance entre actividad inhibitoria (GABA) y excita
Miastenia gravis	Inactivación de los receptores de ACh

En la lista de enfermedades autoinmunes que involucran la función sináptica se puede enumerar igualmente la enfermedad de Rasmussen. Se trata de una epilepsia juvenil debida a la presencia de autoanticuerpos contra una de las subunidades de uno de los receptores de glutamato (GluR3 del receptor de AMPA). En este caso, los anticuerpos resultan ser agonistas del receptor, produciéndose una excitación continuada que lleva a la generación de actividad epiléptica.

La epilepsia es por tanto una enfermedad que tiene como eje pivote la actividad sináptica. La causa fisiológica de una crisis epiléptica se debe fundamentalmente a un desequilibrio transitorio entre la transmisión sináptica excitatoria e inhibitoria, en el que predomina la primera de forma patológica. Esto provoca una onda despolarizante generalizada que induce a las neuronas a disparar de forma espontánea y sincrónica, interrumpiendo la comunicación neuronal normal. Si la onda de despolarización epiléptica llega a alcanzar la corteza motora, se produce una pérdida de control de los músculos y eventualmente convulsiones.

Cualquier acontecimiento que altere el balance entre inhibición y excitación, con predominancia de la transmisión sináptica excitatoria, puede provocar epilepsia bajo ciertas condiciones. Las causas, una vez más, deben buscarse en las propias sinapsis y en los mecanismos que regulan la excitabilidad neuronal. El tratamiento habitual de la epilepsia es farmacológico, con medicamentos antiepilépticos. Estos medicamentos actúan reduciendo la excitabilidad neuronal y la actividad eléctrica excesiva en el cerebro, lo que ayuda a prevenir y controlar las crisis epilépticas. Existen varios tipos de medicamentos antiepilépticos que funcionan de diferentes maneras. Algunos ejemplos incluyen el ácido valproico, que es un bloqueador de canales de Ca^{2+}, la carbamazepina, un bloqueante de canales de $Na+$. Otros tienen una acción mixta, como el topiramato, que activa los receptores de GABA e inhibe receptores iontrópicos de glutamato; la lamotrigina, que inhibe la liberación de glutamato o el fenobarbital, que incrementa el tono inhibitorio en general como modulador positivo del receptor de GABA.

La esquizofrenia es un trastorno mental grave que se caracteriza por una desconexión de la realidad y alteraciones en el pensamiento, las emociones y la conducta. La esquizofrenia afecta, aproximadamente, al 1% de la población

mundial y parece ser, al menos en parte, una sinaptopatía en la que la función dopaminérgica está alterada provocando disfunción sináptica en varias regiones del cerebro, incluyendo la corteza prefrontal y el sistema límbico.

Los antipsicóticos, sustancias usadas en el tratamiento de este y otros desórdenes con propiedades similares, actúan bloqueando los receptores dopaminérgicos, decreciendo la transmisión dopaminérgica, que se cree que está aumentada en estos pacientes. Aunque se han propuesto varias teorías para explicar su aparición, aún no se comprende bien su etiología. Estudios recientes sugieren que la reducción de la actividad sináptica mediada por receptores de glutamato tipo NMDA podría estar detrás de la aparición de esta enfermedad. Varios estudios han demostrado que la actividad sináptica mediada por estos receptores está disminuida en pacientes con esquizofrenia y también que su actividad modula la liberación de dopamina en el sistema mesocortical. Algunos antagonistas, que provocarían igualmente esa hipofunción de los receptores de NMDA, tienen como efectos secundarios síntomas esquizoides, como alucinaciones y disociación. Es necesario, por tanto, más estudio para comprender adecuadamente el papel que los receptores de NMDA (su mediación en la comunicación entre las neuronas, su efecto modulador sobre otros sistemas como el dopaminérgico, etc.) puede jugar en la esquizofrenia y, desde ahí, desarrollar estrategias terapéuticas seguras y efectivas. De hecho, hay estudios que sugieren que restaurar la función de los receptores de NMDA podría ser una estrategia terapéutica eficaz para tratar esta enfermedad.

Algo parecido ocurre con los trastornos depresivos. La depresión afecta a millones de personas en todo el mundo. En España es una enfermedad que afecta al 6-7% de la población. Se cree que la depresión está asociada con una disfunción sináptica en varias regiones del cerebro, incluyendo el hipocampo y la corteza prefrontal. Aquí el sistema de neurotransmisión involucrado es el serotoninérgico y la hipótesis general es que se trata de una disminución en la liberación de serotonina o de una ineficacia de los receptores serotoninérgicos. De hecho, aumentar la cantidad de serotonina en las sinapsis por medios farmacológicos es un tratamiento eficaz. En la actualidad, existen buenos fármacos antidepresivos y todos ellos actúan o inhibiendo la degradación de serotonina (inhibidores de la enzima encargada de finalizar la acción de este transmisor, MAO) o inhibiendo su sistema de recaptación (por ejemplo, el Prozac), lo que hace que el efecto de este neurotransmisor, una vez liberado, dure más tiempo. En una gran proporción de casos, la depresión cursa con estados de ansiedad. Las benzodiazepinas (Librium, Valium) son buenos

ansiolíticos. Estas sustancias actúan potenciando la acción del aminoácido inhibidor GABA, cuyo receptor GABAA posee un sitio de modulación específica para las benzodiazepinas. Sobre este receptor actúa igualmente el alcohol, de ahí, en parte, su efecto depresor del sistema nervioso. Como potenciadores del sistema GABAérgico, las benzodiazepinas son buenos antiepilépticos, pues algunas epilepsias tienen su origen en un desequilibrio entre excitación (mayoritariamente debida a la actividad del sistema de glutamato) e inhibición (el sistema GABA). En realidad, lo que estamos describiendo obedece de nuevo a un patrón general y se trata de la descompensación en la transmisión sináptica que resulta en el disfuncionamiento de varios circuitos neuronales para causar anomalías en el funcionamiento cerebral.

Diversos estudios, incluyendo algunos en gemelos monocigóticos, han demostrado un peso específico de la genética en el desarrollo del autismo o los trastornos incluidos dentro del espectro autista. Los trastornos del espectro autista (TEA) son principalmente trastornos del neurodesarrollo y se caracterizan por dificultades en la comunicación social y en la conducta repetitiva. Se cree que el TEA está asociado con una disfunción sináptica en varias regiones del cerebro, incluyendo la corteza prefrontal. Pero esta enfermedad es tremendamente multifactorial, habiéndose identificado varios centenares de genes que pueden estar implicados en la susceptibilidad al autismo. Muchos de ellos codifican proteínas que tienen que ver con la transmisión sináptica o están directamente involucrados en ella. Este es el caso de un gen que codifica una subunidad que forma parte del receptor glutamatérgico de NMDA, se trata del GRIN2B. Otros genes implicados tienen que ver con proteínas que forman parte de cascadas de señalización celular fundamentales para la correcta función sináptica (como la cascada PI3K/mTOR o la Ras-MAPK). En algunos otros casos, los genes están relacionados con proteínas responsables del mantenimiento del andamiaje molecular que sostiene la sinapsis. Todos estos defectos de origen genético, y muchos más que hay descritos, provocan una consecuencia fundamental, como son alteraciones en la formación y mantenimiento de las sinapsis y de la propia transmisión sináptica. De manera general, podríamos decir que cualquier defecto en la formación o el mantenimiento de las sinapsis puede llevar a un funcionamiento aberrante de los circuitos neuronales. Como resultado, se producen alteraciones en la comunicación entre las neuronas, que darían lugar a síntomas psicológicos y neurológicos graves que afectan la calidad de vida de las personas. La carrera por encontrar tratamientos farmacológicos que pudieran, al menos, aliviar los síntomas del TEA se ha dirigido a la manipulación de los receptores de

glutamato en animales modelo de TEA con el fin de corregir la dinámica de algunos circuitos cerebrales. Naturalmente, trasladar los efectos beneficiosos de estos fármacos, observados en los modelos preclínicos, a la clínica es un importante reto y de larga duración. Desgraciadamente, aún no ha sido posible replicar en fase clínica algunos resultados prometedores observados con un antagonista de los receptores metabotrópicos de glutamato. Aunque la investigación sobre el TEA está en constante evolución y ha llevado a algunos avances en la comprensión y el tratamiento de la enfermedad, todavía hay mucho por hacer para encontrar las claves y tratamientos efectivos para abordar las diversas necesidades de las personas con TEA.

Finalmente, otro caso de sinaptopatía lo constituye la enfermedad de Parkinson, que es un trastorno neurodegenerativo que se caracteriza por la pérdida de neuronas dopaminérgicas en un núcleo mesencefálico que se denomina sustancia negra desde donde se envían proyecciones mayoritariamente al cuerpo estriado. La enfermedad de Parkinson está asociada con una disfunción sináptica en esta última estructura que afecta el movimiento y otras funciones motoras, al disminuirse la liberación del neurotransmisor dopamina en esos centros que son claves para la coordinación de los movimientos.

Otros ejemplos, donde la alteración de la función sináptica queda reflejada como la alteración inmediata de la percepción y el comportamiento, están representados por el modo de acción de las drogas de abuso. La estructura molecular de muchas de las drogas más conocidas es parecida a la de los neurotransmisores, pudiendo tomar su puesto en alguno de los sistemas de regulación. Así sucede con las anfetaminas, que son estructuralmente análogas a las aminas biógenas; con la mescalina, que es parecida a la noradrenalina, o con la cocaína. Esta última es capaz de inhibir los transportadores de dopamina, serotonina y noradrenalina, lo que prolonga la acción sináptica de estas aminas. La anfetamina conocida como éxtasis (NDMA) es capaz de reemplazar a la serotonina en su transportador e incluso sustituir al neurotransmisor en las vesículas sinápticas, con lo que, tras un tiempo, la transmisión serotoninérgica puede fallar total o parcialmente.

Epílogo

A lo largo de estas páginas hemos querido explicar de manera asequible, si es que en el cerebro y su funcionamiento hay algo simple, que la compleja integración de los sistemas sinápticos, desde la liberación de una vesícula sináptica hasta la activación de los diversos receptores postsinápticos, es fundamental para el correcto funcionamiento del cerebro.

La esencia de la función neuronal radica en la integración de la información proveniente de miles de terminales excitadores e inhibidores que convergen en cada neurona. Se ha estimado que cada neurona recibe en torno a 10 000 entradas sinápticas. Las entradas activas en un periodo de tiempo determinado son sumadas por la membrana neuronal, decidiéndose así si la neurona dispara o no un potencial de acción que se transmitirá a las neuronas con las que contacte. Esta función integradora a nivel celular no solo recapitula la función cerebral, sino que también es su base. Cualquier desajuste en estos procesos conlleva una disfunción neuronal, cuyo reflejo en el sistema puede ser mínimo en algunos casos, pero en otros puede tener consecuencias devastadoras, traduciéndose en una enfermedad mental o neurodegenerativa.

Tras la visión, acaso somera, de los procesos que tienen lugar para que una neurona se comunique con la otra: despolarización del terminal sináptico, liberación del neurotransmisor previa fusión de las vesículas sinápticas, interacción de este neurotransmisor con sus receptores postsinápticos específicos, etc., es posible comprender la fisiopatología de muchos de los trastornos cerebrales, o del sistema nervioso en general, que finalmente desembocan en numerosas enfermedades. La comunicación neuronal es la base fundamental del funcionamiento cerebral y, como hemos visto, cualquier mínimo desarreglo conlleva la falta de “entendimiento” entre las neuronas y finalmente un fracaso en el flujo de información a través de los circuitos cerebrales.

Algunos ejemplos son muy llamativos. Sabemos desde hace más de 40 años que

el ácido glutámico ejerce su función en el sistema nervioso central como neurotransmisor excitador, además de formar parte de la estructura de las proteínas y del metabolismo. Como se ha especificado a lo largo de este librito, los receptores del glutamato (por ejemplo, los de tipo NMDA) juegan un papel fundamental en los procesos de aprendizaje y memoria, por el que la transmisión glutamatérgica está sometida a un control exquisito para garantizar su correcto funcionamiento. Sin embargo, desde los estudios pioneros de Steven Rothman y John Olney sabemos que el ácido glutámico también es una potente toxina, capaz de matar neuronas cuando su concentración extracelular sobrepasa un determinado valor. Este hecho está en la actualidad totalmente aceptado y se conocen una serie de casos en los que el glutamato se eleva en el líquido extracelular de manera incontrolada. Esto es lo que ocurre, por ejemplo, en los episodios de isquemia o hipoxia, cuando el oxígeno no llega al cerebro de manera adecuada, sea por una mala ventilación o por una parada cardíaca. Lo mismo sucede, con mayor o menor extensión, durante los infartos cerebrales o ictus. Se ha encontrado que el bloqueo de los receptores de glutamato disminuye ampliamente la sensibilidad de las neuronas a los episodios de hipoxia o isquémicos. Sin embargo, aún no disponemos de un agente bloqueante adecuado, con escasos efectos secundarios, que podamos utilizar en la clínica para prevenir la perdida de elementos neuronales tras un accidente cerebrovascular. Es necesario conocer mejor los detalles más íntimos de los receptores de glutamato, cómo este se acumula, los detalles de la liberación y recaptación de los neurotransmisores, etc., para poder diseñar remedios que palíen las secuelas que esos accidentes generan.

En la actualidad, se están desentrañando los mecanismos de adicción a las drogas, sobre la base de experimentos en animales que nunca se pudieron realizar hasta ahora, bien por la falta de tecnología, bien por la falta del conocimiento previo necesario. Al desvelar sus mecanismos biológicos a nivel celular, molecular y circuital, en los últimos años hemos aprendido más sobre este fenómeno que en todo el siglo anterior. En breve, estaremos en disposición de atacar esta perversión del funcionamiento cerebral y corregir sus efectos sobre el comportamiento. Esta es la maravilla de la investigación científica y la generación de conocimientos detallados y precisos. Al final, este conocimiento salva vidas, beneficia a los pacientes y a sus familias, y mejora la calidad de vida de la sociedad.

Los modelos animales representan una herramienta extraordinaria para conocer los aspectos fundamentales del funcionamiento cerebral y los mecanismos de las

enfermedades. Por ejemplo, a la hora de estudiar las bases moleculares de la memoria, el modelo del ratón está posibilitando poner ladrillo sobre ladrillo. Un cerebro tan pequeño recapitula a la perfección muchas de las propiedades fundamentales del aprendizaje, de la adicción y de tantos otros fenómenos biológicos conocidos en el humano. Incluso en la mosca del vinagre, los mecanismos moleculares del aprendizaje son perfectamente aplicables al ser humano. Los ratones modificados genéticamente están aportando una información crucial para entender el modo en que las proteínas involucradas en la comunicación neuronal recapitulan enfermedades humanas cuando son alteradas, precisamente, con mutaciones que se descubren en humanos y que están ligadas a sus enfermedades. Hemos descrito algunos casos a lo largo de este librito; un ejemplo más: experimentos realizados en ratones a los que, mediante ingeniería genética, se les ha eliminado genes que codifican las diversas subunidades del receptor colinérgico de tipo nicotínico han permitido identificar el juego o combinación de subunidades de este receptor que producen los efectos adictivos de la nicotina, de tal manera que eliminando estas subunidades, la exposición a la nicotina no genera adicción o lo hace más difícilmente.

A diferencia de otros órganos, el cerebro sigue siendo ese gran desconocido, a pesar del enorme camino recorrido desde los tiempos de Cajal. La complejidad intrínseca que este órgano, ciertamente maravilloso, posee hace difícil su estudio y su entendimiento. La conciencia, la moralidad, el sentimiento estético, etc., dependen de un sinfín de mecanismos, debiéndose situar en el centro el dialogo establecido por las neuronas entre una y otra estructura. Es este un tema central de ineludible estudio y comprensión. Como el neurobiólogo Joseph Ledoux ha apostillado, el “yo”, la esencia de lo que uno es, no refleja otra cosa que los patrones de interconectividad entre las neuronas del cerebro. Las sinapsis son los canales principales del flujo y almacenamiento de información en nuestro cerebro. Y concluye que, dada la importancia de la transmisión sináptica en la función cerebral, es fácil proclamar que “el yo ha de ser sináptico”. Por ahora, tenemos una compresión parcial de la transmisión sináptica. Habrá que profundizar en este conocimiento para llegar a entendernos a nosotros mismos. Para ello, y hoy en día es cada vez más evidente, es necesaria la cooperación de especialistas de diversos campos, medicina, biología, informática, ingeniería, psicología, etc., para que se puedan sentar las bases del funcionamiento cerebral de forma integrada. Ese es el camino cooperativo que la investigación neurocientífica moderna ha tomado, ese es el camino que hay que seguir. Ya solo es cuestión de tiempo.

Glosario

Anticolinérgica: sustancia que se opone a la acción de la acetilcolina, generalmente impidiendo su unión al receptor.

Axón: prolongación neuronal larga y fina que parte del cono axónico y está especializada en la conducción del impulso nervioso o potencial de acción desde el cuerpo celular hacia la conexión establecida con otra célula.

Cannabinoides: compuestos químicos que se encuentran en la planta Cannabis sativa. El más conocido es el tetrahidrocannabinol, pero existen cannabinoides endógenos producidos por el organismo, como la anandamida, que actúan a través de los receptores para cannabinoides.

Células de glía: un tipo de células del sistema nervioso que desempeñan una función de sostén y nutrición de las neuronas, si bien en los últimos años se ha encontrado que pueden intervenir en tareas activas, influyendo también en el procesamiento neuronal.

Dendritas: prolongaciones neuronales ramificadas e implicadas en la recepción de estímulos. En general son las encargadas de trasladar los impulsos nerviosos provenientes desde un axón perteneciente a otra neurona.

Efectores: moléculas o sistemas a través de los cuales se ejerce una acción.

Endocitosis: proceso celular mediante el cual la célula invagina la membrana citoplasmática formando una vesícula que se desprende de la membrana para incorporarse libremente al citoplasma.

EPSP: acrónimo inglés de excitatory postsynaptic potential (potencial postsináptico excitador), que consiste en la despolarización de la membrana provocada por la acción del neurotransmisor tras su liberación sináptica.

Exocitosis: proceso celular por el cual las vesículas sinápticas situadas en él se fusionan con la membrana plasmática liberando su contenido.

Hidrólisis: reacción química en la que participa el agua y que tiene como resultado la ruptura de uniones moleculares.

IPSP: acrónimo inglés de inhibitory postsynaptic potential (potencial postsináptico inhibidor), que consiste en la hiperpolarización de la membrana provocada por la acción del neurotransmisor inhibidor tras su liberación sináptica.

Microscopía electrónica: técnica que utiliza los electrones en lugar de fotones, como los microscopios ópticos convencionales, para formar las imágenes amplificadas de objetos microscópicos. Esto permite conseguir una resolución espacial mayor y por tanto visualizaciones con mayores aumentos.

Monoaminas: grupo de neurotransmisores del sistema nervioso al que pertenecen las catecolaminas (dopamina, noradrenalina y adrenalina) y las indolaminas (serotonina y melatonina).

Organelas: estructuras presentes en el citoplasma de las células que poseen membrana.

Potencial de acción: variación rápida del potencial de membrana que puede viajar a lo largo de la membrana celular sin decremento. También se denomina espiga o impulso eléctrico.

Potencial de membrana: valor del potencial eléctrico existente entre el interior y el exterior celular, generado por la diferente concentración iónica a ambos lados de la membrana.

Potenciales miniatura: respuestas postsinápticas producidas por liberaciones de vesículas sinápticas aisladas. Esto tiene lugar por la fusión espontánea —no evocada— de una vesícula sináptica con la membrana plasmática.

Proteína fosfatasa: enzima que cataliza la desfosforilación de otras proteínas previamente fosforiladas.

Proteína kinasa: enzima que provoca la fosforilación —adición de una molécula de fósforo— de otras proteínas. Generalmente, esto significa la activación de la proteína fosforilada.

PSD: acrónimo inglés de postsynaptic density (densidad postsináptica).

Corresponde a un conjunto de proteínas que produce una estructura con mayor densidad a los electrones cuando se observa con microscopía electrónica.

Quanta: plural de quanto, que denomina la mínima cantidad de neurotransmisor que puede ser liberado por una sinapsis, produciendo un potencial miniatura.

Sinaptobrevina: proteína de la vesícula sináptica cuyo papel es el anclaje de las vesículas a otras proteínas de la membrana plasmática para la fusión de la vesícula.

Sinaptotagmina: proteína de la vesícula sináptica para el anclaje y la fusión de las vesículas a las zonas activas de la membrana plasmática. Constituye el sensor de calcio para la liberación de neurotransmisor.

Sincitio: se denomina así a una agrupación de células cuyos citoplasmas están fusionados.

Sistema mesolímbico: se denomina así a un grupo de núcleos cerebrales conectados por vías dopaminérgicas. Incluye las siguientes estructuras: el área tegmental ventral, el núcleo accumbens, la amígdala cerebral, el hipocampo y el núcleo de la estría terminal.

Soma neuronal: también llamado pericarion, se denomina así al cuerpo de la neurona que contiene el núcleo celular y del que parten las prolongaciones neuronales o dendritas y eventualmente el axón.

Bibliografía

Andreasen, N. C. (2001): Brave New Brain, Oxford, Oxford University Press.

Blakemore, S.-J. y Frith, U. (2007): Cómo aprende el cerebro, Barcelona, Ariel.

Bliss, T. V. y Collingridge, G. L. (1993): "A synaptic model of memory: long-term potentiation in the hippocampus", Nature, vol. 361, n.º 6407, pp. 31-39.

Bliss, T. y Lømo, T. (1973): "Long-lasting potentiation of synaptic transmission in the dentate area of the anaesthetized rabbit following stimulation of the perforant path", The Journal of Physiology, vol. 232, n.º 2, pp. 331-356.

Chua, J. J. E.; Kindler, S.; Boyken, J. et al. (2010): "The architecture of an excitatory synapse", Journal of Cell Science, vol. 123, pp. 819-823.

Cowan, W. M.; Sudhof, T. C. y Stevens, C. F. (eds.) (2001): Synapses, Baltimore, The Johns Hopkins University Press.

European Bain Council (2016): "Consensus Statement on European Brain Research", https://bit.ly/3B1Z8Tu.

Frankle, G.; Lerma, J. y Laruelle, M. (2003): "The synaptic hypothesis of schizophrenia", Neuron, vol. 39, pp. 205-216.

Gasic, G. P.; Barco, A.; Ávila, J. et al. (2006): "A meeting to remember: meeting on memory and related disorders", EMBO Reports, vol. 7, pp. 768-773.

Collingridge, G. L.; Isaac, J. T. R. y Wang, Y. T. (2004): "Receptor trafficking and synaptic plasticity", Nature Reviews Neuroscience, vol. 5, pp. 952-962.

Doux, J. le (2002): Synaptic Self: How Our Brains Become Who We Are, Nueva York, Viking Penguin.

Gruart, A.; Muñoz, M. D. y Delgado-García, J. M. (2006): "Involvement of the CA3-CA1 synapse in the acquisition of associative learning in behaving mice",

The Journal of Neuroscience, vol. 26, pp. 1077-1087.

Hebb, D. O. (1949): Organization of Behavior: a Neuropsychological Theory, Nueva York, John Wiley.

Kandel, E. y Schwarz, J. (2001): Principles of Neural Science, Nueva York, McGraw Hill.

Kandel, E. (2007): En busca de la memoria, Argentina, Paidós.

Kauer, J. A. y Malenka, R. C. (2007): "Synaptic plasticity and addiction", Nature Reviews Neuroscience, vol. 8, n.º 11, pp. 844-858.

Lerma, J. (2003): "Roles and rules of kainate receptors in synaptic transmission", Nature Reviews Neuroscience, vol. 4, pp. 481-495.

Lerma, J.; Paternain, A. V.; Rodríguez-Moreno, A. et al. (2001): "Molecular Physiology of Kainate Receptors", Physiologial Reviews, vol. 81, pp. 971-998.

Lerma, J. y Rozas, J. L. (2022): El cerebro y las enfermedades del alma, Barcelona, Espasa.

McHugh, T.; Blum, K.; Tsien, J. et al. (1996): "Impaired hippocampal representation of space in CA1-specific NMDAR1 knockout mice", Cell, vol. 87, n.º 7, pp. 1339-1349.

Planells-Cases, R.; Lerma, J. y Ferrer-Montiel, A. (2006): "Pharmacological intervention at ionotropic glutamate receptor complexes", Current Pharmaceutical Design, vol. 12, pp. 3583-3596.

Rothman, S. M. y Olney, J. W. (1986): "Glutamate and the pathophysiology of hypoxic-ischemic brain damage", Annals of Neurology, vol. 19, pp. 105-111.

Sakmann, B. y Neher, E. (eds.) (1995): Single Channel Recording, 2ª edición, Nueva York, Springer.

Südhof, T. C. y Malenka, R. C. (2008): "Understanding synapses: past, present, and future", Neuron, vol. 60, pp. 469-476.

Takamori, S.; Holt, M.; Stenius, K. et al. (2006): "Molecular anatomy of a

trafficking organelle", Cell, vol. 127, pp. 831-846.

Tang, Y. P.; Shimizu, E.; Dube, G. R. et al. (1999): "Genetic enhancement of learning and memory in mice", Nature, vol. 401, n.º 6748, pp. 63-69.

Notas

1. Precisamente, Thomas Südhof recibió la llamada telefónica del Comité del Nobel comunicándole que había ganado el Premio Nobel cuando conducía desde Madrid, donde había aterrizado por la mañana, hacia Baeza, donde debía asistir a un encuentro científico sobre biomedicina de la Universidad Internacional de Andalucía, organizado por José A. Esteban, Tom Schwarz y yo mismo. Cuando el secretario del Comité le pregunto qué iba a hacer tras saber de la concesión del premio, respondió que tenía que dar una conferencia a las 4 de la tarde. Y así lo hizo.

2. Cuando trabajaba con el Nobel Tom Südhof, anteriormente citado, el investigador español Rafael Fernández-Chacón (IBIS-CSIC-UA) fue uno de los pioneros en descubrir que la proteína sinaptotagmina era la que detectaba la concentración de calcio y precipitaba la exocitosis de la vesícula sináptica, allanando el camino para entender las claves moleculares de este intrincado proceso.

Títulos de la colección ¿Qué sabemos de?

1. El LHC y la frontera de la física. Alberto Casas

2. El Alzheimer. Ana Martínez

3. Las matemáticas del sistema solar. Manuel de León, Juan Carlos Marrero y David Martín de Diego

4. El jardín de las galaxias. Mariano Moles Villamate

5. Las plantas que comemos. Pere Puigdomènech

6. Cómo protegernos de los peligros de Internet. Gonzalo Álvarez Marañón

7. El calamar gigante. Ángel Guerra Sierra y Ángel González González

8. Las matemáticas y la física del caos. Manuel de León y Miguel Ángel F. Sanjuan

9. Los neandertales. Antonio Rosas

10. Titán. María Luisa Lara

11. La nanotecnología. Pedro A. Serena Domingo

12. Las migraciones de España a Iberoamérica desde la Independencia. Consuelo Naranjo Orovio

13. El lado oscuro del universo. Alberto Casas

14. Cómo se comunican las neuronas. Juan Lerma

15. Los números. Javier Cilleruelo y Antonio Córdoba

16. Agroecología y producción ecológica. Antonio Bello, Concepción Jordá y Julio César Tello

17. La presunta autoridad de los diccionarios. Javier López Facal

18. El dolor. Pilar Goya Laza y María Isabel Martín Fontelles

19. Los microbios que comemos. Alfonso V. Carrascosa

20. El vino. María Victoria Moreno-Arribas

21. Plasma: el cuarto estado de la materia. Teresa de los Arcos e Isabel Tanarro

22. Los hongos. María Teresa Tellería

23. Los volcanes. Joan Martí Molist

24. El cáncer y los cromosomas. Karel H. M. van Wely

25. El síndrome de Down. Salvador Martínez Pérez

26. La química verde. José Manuel López Nieto

27. Princesas, abejas y matemáticas. David Martín de Diego

28. Los avances de la química. Bernardo Herradón García

29. Exoplanetas. Álvaro Giménez

30. La sordera. Isabel Varela Nieto y Luis Lassaletta Atienza

31. Cometas y asteroides. Pedro José Gutiérrez Buenestado

32. Incendios forestales. Juli G. Pausas

33. Paladear con el cerebro. Francisco Javier Cudeiro Mazaira

34. Meteoritos. Josep María Trigo Rodríguez

35. Parasitismo. Juan José Soler

36. El bosón de Higgs. Alberto Casas y Teresa Rodrigo

37. Exploración planetaria. Rafael Rodrigo

38. La geometría del universo. Manuel de León

39. La metamorfosis de los insectos. Xavier Bellés

40. La vida al límite. Carlos Pedrós-Alió

41. El significado de innovar. Elena Castro Martínez e Ignacio Fernández de Lucio

42. Los números trascendentes. Javier Fresán y Juanjo Rué

43. Extraterrestres. Javier Gómez-Elvira y Daniel Martín Mayorga

44. La vida en el universo. F. Javier Martín-Torres y Juan Francisco Buenestado

45. La cultura escrita. José Manuel Prieto

46. Biomateriales. María Vallet Regí

47. La caza como recurso renovable y la conservación de la naturaleza. Jorge Cassinello Roldán

48. Rompiendo códigos. Manuel de León y Ágata Timón

49. Las moléculas: cuando la luz te ayuda a vibrar. José Vicente García Ramos

50. Las células madre. Karel H. M. van Wely

51. Los metales en la Antigüedad. Ignacio Montero

52. El caballito de mar. Miquel Planas Oliver

53. La locura. Rafael Huertas

54. Las proteínas de los alimentos. Rosina López Fandiño

55. Los neutrinos. Sergio Pastor Carpi

56. Cómo funcionan nuestras gafas. Sergio Barbero Briones

57. El grafeno. Rosa Menéndez y Clara Blanco

58. Los agujeros negros. José Luis Fernández Barbón

59. Terapia génica. Blanca Laffon, Vanessa Valdiglesias y Eduardo Pásaro

60. Las hormonas. Ana Aranda

61. La mirada de Medusa. Francisco Pelayo

62. Robots. Elena García Armada

63. El Parkinson. Carmen Gil y Ana Martínez

64. Mecánica cuántica. Salvador Miret Artés

65. Los primeros homininos. Antonio Rosas

66. Las matemáticas de los cristales. Manuel de León y Ágata Timón

67. Del electrón al chip. Gloria Huertas Sánchez, Luisa Huertas Sánchez y José L. Huertas Díaz

68. La enfermedad celíaca. Yolanda Sanz Herranz y María del Carmen Cénit Laguna

69. La criptografía. Luis Hernández Encinas

70. La demencia. Jesús Ávila

71. Las enzimas. Francisco J. Plou

72. Las proteínas dúctiles. Inmaculada Yruela Guerrero

73. Las encuestas de opinión. Joan Font Fàbregas y Sara Pasadas del Amo

74. La alquimia. Joaquín Pérez Pariente

75. La epigenética. Carlos Romá Mateos

76. El chocolate. María Ángeles Martín Arribas

77. La evolución del género ‘Homo’. Antonio Rosas

78. Neuromatemáticas. José María Almira y Moisés Aguilar

79. La microbiota intestinal. Carmen Peláez y Teresa Requena

80. El olfato. Laura López-Mascaraque y José Ramón Alonso

81. Las algas que comemos. Miguel Herrero y Elena Ibáñez

82. Los riesgos de la nanotecnología. Marta Bermejo Bermejo y Pedro A. Serena Domingo

83. Los desiertos y la desertificación. Jaime Martínez Valderrama

84. Matemáticas y ajedrez. Razvan Iagar

85. Los alucinógenos. José Antonio López Sáez

86. Las malas hierbas. César Fernández-Quintanilla y José Luis González Andújar

87. Inteligencia artificial. Ramón López de Mántaras y Pedro Meseguer

88. Las matemáticas de la luz. Manuel de León y Ágata Timón

89. Cultivos transgénicos. José Pío Beltrán

90. El Antropoceno. Valentí Rull

91. La gravedad. Carlos Barceló Serón

92. Cómo se fabrica un medicamento. María del Carmen Fernández Alonso y Nuria E. Campillo

93. Los falsos mitos de la alimentación. Miguel Herrero

94. El ruido. Pedro Cobo Parra y María Cuesta Ruiz

95. La locomoción. Adrià Casinos Pardo

96. Antimateria. Beatriz Gato Rivera

97. Las geometrías y otras revoluciones. Marina Logares

98. Enanas marrones. María Cruz Gálvez Ortiz

99. Las tierras raras. Ricardo Prego Reboredo

100. El LHC y la frontera de la física. Alberto Casas

101. La tabla periódica de los elementos químicos. José Elguero Bertolino, Pilar Goya Laza y Pascual Román Polo

102. La aceleración del universo. Pilar Ruiz Lapuente

103. Blockchain. David Arroyo Guardeño, Jesús Díaz Vico y Luis Hernández Encinas

104. El albinismo. Lluís Montoliu José

105. Biología cuántica. Salvador Miret Artés

106. Islam e islamismo. Cristina de la Puente

107. El ADN. Carmen Mora Gallardo y Karel H. M. van Wely

108. Big data. David Ríos Insua y David Gómez-Ullate Oteiza

109. Verdades y mentiras de la física cuántica. Carlos Sabín

110. La quiralidad, el mundo al otro lado del espejo. Luis Gómez-Hortigüela Sainz

111. Las diatomeas y los bosques invisibles del océano. Pedro Cermeño Aínsa

112. Los bacteriófagos. Lucía Fernández Llamas, Diana Gutiérrez Fernández, Ana Rodríguez González y Pilar García Suárez

113. Nanomecánica. Daniel Ramos Vega

114. Cerebro y ejercicio. José Luis Trejo y Coral Sanfeliu

115. Enfermedades raras. Francesc Palau

116. La innovación y sus protagonistas. Elena Castro Martínez e Ignacio Fernández de Lucio

117. Marte y el enigma de la vida. Juan Ángel Vaquerizo

118. Las matemáticas de la pandemia. Manuel de León y Antonio Gómez Corral

119. Ciberseguridad. David Arroyo Guardeño, Víctor Gayoso Martínez y Luis Hernández Encinas

120. Pensar en español. Reyes Mate

121. La esclerosis múltiple. Leyre Mestre y Carmen Guaza

122. Por qué y cómo se hace la ciencia. Pere Puigdomènech

123. Nanotecnología para el desarrollo sostenible. Pedro A. Serena Domingo

124. Los coloides. Rodrigo Moreno Botella

125. De la micro a la nanoelectrónica. José M. de la Rosa

126. Las hormigas. José Manuel Vidal Cordero

127. Nuevos usos para viejos medicamentos. Nuria E. Campillo, María Mercedes Jiménez Sarmiento y María del Carmen Fernández Alonso

128. El Neolítico. Juan F. Gibaja Bao, Millán Mozota Holgueras y Juan José Ibáñez

129. Los superalimentos. Jara Pérez Jiménez

130. El vacío. José Ángel Martín Gago

131. Los robots y sus capacidades. Elena García Armada

132. Los alimentos ultraprocesados. Javier Sánchez Perona

133. Las vacunas. María Mercedes Jiménez Sarmiento, Nuria E. Campillo y Matilde Cañelles

134. Análisis de riesgos. David Ríos Insua y Roi Naveiro Flores

135. La salud planetaria. Fernando Valladares, Xiomara Cantera y Adrián Escudero

136. La contaminación lumínica. Alicia Pelegrina López

137. Origen y evolución de ‘Homo sapiens’. Antonio Rosas

138. Física cuántica y relativista. Carlos Sabín

139. El plancton y las redes tróficas marinas. Albert Calbet Fabregat

140. El café. María Dolores del Castillo y Amaia Iriondo

141. La nanomedicina. Fernando Herranz Rabanal

142. Cómo se meten ocho millones de especies en un planeta. Ignasi Bartomeus

143. La vida y su búsqueda más allá de la Tierra. Ester Lázaro Lázaro

144. Inmunonutrición. Ascensión Marcos Sánchez, Esther Nova Rebato, Sonia Gómez-Martínez y Ligia Esperanza Díaz Prieto

145. Inteligencia artificial y medicina. Miriam Cobo Cano y Lara Lloret Iglesias